UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 75

Contribution à l'Etude des Tuberculoses Miliaires Pulmonaires Aigües de l'Adulte traitées par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

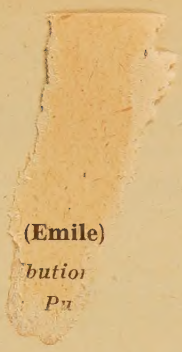
PAR

ÉMILE BEZ

MEMBRES DU JURY . . . . MM. TAPIE, Président
ANDRIEU
DARNAUD } Assesseurs
GRIMOUD
LAPORTE, Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE NAN-MESTRES
21, Rue d'Embarthe, 21

1949


(Emile)
bution
Pu

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 75

Contribution à l'Etude des Tuberculoses Miliaires Pulmonaires Aigües de l'Adulte traitées par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

ÉMILE BEZ

MEMBRES DU JURY ....

MM. TAPIE, Président

ANDRIEU

DARNAUD } Assesseurs

GRIMOUD

LAPORTE, Suppléant

TOULOUSE

IMPRIMERIE NAN-MESTRES

21, Rue d'Embarthe, 21

—

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
DOYENS HONORAIRES	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD.	MM. RISPAL.	MM. MÉRIEL.	MM. RIBAUT.
CLERMONT.	LAFFORGUE.	GARIPUY.	SERR.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	POULHÈS, Ch. de f.
Histologie	BIMES, Ch. de f.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.). GRIMOUD,
Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Obstétrique	PONTONNIER, C. de f.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET. MOREL (L.))
Clinique de la Tuberculose	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAISSET.
Bactériologie et Hyiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngol	CLAUX.
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

Auxquels je dois tout. En témoignage de mon immense gratitude et de mon amour filial.

A MA FIANCEE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LACASSAGNE

En témoignage de notre respectueux et profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAGUERRE

En reconnaissance de l'aide précieuse qu'il nous a si souvent apportée.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le très grand honneur de nous confier ce sujet de thèse et d'accepter la présidence de ce jury.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici toute notre reconnaissance pour les précieux enseignements qu'il n'a cessé de nous donner et pour l'accueil si bienveillant qu'il nous réserva toujours auprès de lui.

A MON JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU
Professeur de Bactériologie, d'Hygiène et de Médecine Sociale

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DARNAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GRIMOUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAPORTE

En remerciement de l'honneur qu'ils nous font de bien vouloir faire partie du jury de cette thèse.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DANS LES HOPITAUX

Qui n'ont cessé de nous guider au cours de nos études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BUGNARD

Professeur de Physique Biologique et Médicale

Qui guida paternellement nos premiers pas. Qu'il veuille bien accepter notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONNIER

Chef de clinique à la Faculté

En témoignage de reconnaissance pour l'aide bienveillante qu'il a bien voulu nous accorder dans l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

Dès le mois de novembre 1947, *un certain nombre de Tuberculoses Miliaires ont été dirigées sur le Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse, en vue du traitement antibiotique. Malgré la pénurie de ce coûteux médicament, la Granulie, comme la Méningite Tuberculeuse, constituait, à cette époque, une indication formelle de la médication nouvelle.*

En effet, les premiers expérimentateurs américains avaient, dès le début, été frappés par la modification radicale de ces formes de Tuberculose aiguë dont le pronostic était jusque-là inexorable.

Les auteurs français ont rapidement confirmé ces résultats brillants et nous avons assisté, dans le Service de notre Maître, le Professeur Jean TAPIE, *à des guérisons spectaculaires de Tuberculose Miliaire de l'adulte.*

Mais le groupement d'un nombre important de malades atteints de Granulie, l'évolution nouvelle, prolongée, de l'affection, sous l'influence du traitement, permettant une observation clinique plus approfondie, nous avons été amenés à reconsidérer le cadre nosologique de la maladie. Nous avons appris à connaître des modalités cliniques et évolutions très différentes. Avec un certain recul, nous avons enregistré des rechutes, des échecs ; nous avons noté la fréquence de la coexistence

d'une méningite tuberculeuse. Là encore, l'enthousiasme devant les résultats brillants du début a rapidement cédé la place à une certaine déception, quant au pronostic d'avenir de ces malades.

Il est encore trop tôt pour chercher à dégager les résultats d'ensemble de la Streptomycinothérapie au cours des Tuberculoses Miliaires traitées au Centre de Toulouse. Notre Maître, le Professeur Jean TAPIE, *nous a seulement chargé d'essayer de dégager une impression d'ensemble actuelle de l'étude clinique et thérapeutique des Tuberculoses Miliaires Pulmonaires aiguës de l'adulte.*

Dans une première partie, *nous nous efforcerons donc :*

— de préciser le cadre nosologique de la Tuberculose Miliaire et de ses formes pulmonaires aiguës ;

— de poser les problèmes essentiels de diagnostic, soulevés en pratique : Diagnostic de la Tuberculose Miliaire Pure ou Miliaire Généralisée, distinction aujourd'hui possible grâce à la recherche des signes de diffusion.

Nous serons ainsi amenés à insister sur la nécessité de rechercher l'atteinte méningo-encéphalique au cours de toute Miliaire Pulmonaire aiguë, en raison de l'importance thérapeutique et pronostique qui s'attache à l'existence d'une telle localisation.

Dans une deuxième partie :

— nous étudierons la méthode thérapeutique nou-

velle, telle qu'elle est pratiquée dans le Service de notre Maître, le Professeur Jean TAPIE ;

— *nous exposerons nos résultats actuels, en les illustrant de quelques observations cliniques ;*

— *nous nous efforcerons d'expliquer les échecs et d'en dégager une attitude thérapeutique précise.*

LA TUBERCULOSE MILIAIRE

Définition

Les traités modernes de Phtisiologie définissent la Tuberculose Miliaire comme une forme particulière de Tuberculose, caractérisée *anatomiquement* par des lésions constituées à l'état jeune par un semis de très fins ilôts d'alvéolite, se manifestant *radiologiquement* par des taches ponctuées à contours flous et capables d'évoluer, si le malade survit :

— soit vers un stade d'organisation conjonctive : granulation fibreuse ;

— soit vers la guérison complète.

A. — Cadre de l'affection.

Le cadre de la Tuberculose Miliaire paraît malaisé à définir au premier abord. C'est là, en effet, une conception moderne qui n'est pas superposable à celle, classique, de la « Granulie ».

Pour préciser ce cadre nosologique, nous retracerons tout d'abord les étapes historiques de nos connaissances :

— bactériologiques,

— anatomo-pathologiques,

— cliniques,

— et thérapeutiques dans le domaine des tuberculoses miliaires.

I. — *Historique.*

Du point de vue bactériologique :

C'est BAYLE qui, en 1818, découvre la granulation miliaire, dont il décrit seulement le stade fibreux, arrivé à maturité.

ANDRAL et LOUIS (1825), refusent de suivre leur maître dans son rapprochement entre granulation et tubercule.

Il faut attendre VILLEMIN pour affirmer la nature tuberculeuse de la granulation.

Du point de vue anatomo-pathologique :

Si l'unité bactériologique entre granulation et tubercule n'est, désormais, plus discutée, LETULLE et BEZANCON ; BEZANCON et BRAUN considèrent, un peu plus tard, que granulation tuberculeuse et tubercules miliaires sont deux lésions foncièrement différentes, sur le double plan bactériologique et pathologique.

— La granulation : d'origine sanguine, de structure folliculaire, de topographie intersticielle, est opposée au :

— tubercule : d'origine aérienne, de structure exsudative, de topographie alvéolaire.

L'unité histologique du tubercule et de la granulation miliaire est affirmée par ASHOFF et les auteurs alle-

mands, puis par RIST, en France. Enfin, DELARUE, (23) en 1930, dans sa thèse, inspirée par le Professeur BEZANCON, expose la conception histologique moderne des miliaires.

Un îlot d'alvéolite exsudative (tubercule miliaire) s'oriente d'abord vers la structure folliculaire (granulation miliaire), enfin, vers l'enkystement (granulation fibreuse).

Du point de vue pathologique, la miliaire hématogène explique l'ensemencement massif des deux poumons ; la miliaire bronchogène, qui existe expérimentalement, est rare en clinique ; quant à la voie lymphogène, elle est discutée.

Du point de vue clinique :

En 1865, EMPIS, dans son traité « De la granulie, ou maladie granuleuse », isole, sans les rapporter à la tuberculose, les formes aiguës et généralisées.

JACCOUD et MARFAN complètent ses descriptions.

BARD, en 1898, isole la granulie migratrice et la granulie discrète.

Il y a quelques années, on a mis l'accent sur les formes subaiguës et lentes, qui sont souvent curables.

BURNAND et SAYE, dans leur mémoire, décrivent les « Granulies froides », qui constituent une entité presque uniquement radiologique.

En 1938, enfin, dans sa thèse inspirée par DUFOURT, BERARD (5) montre que la miliaire, bien que dominante

dans les débuts de la maladie, est susceptible d'apparaître à toutes les périodes du cycle évolutif de l'infection tuberculeuse. C'est une « tuberculose hors cycle ».

Du point de vue thérapeutique :

Jusqu'à ces dernières années, les médecins demeuraient désarmés vis à vis de la tuberculose miliaire aiguë qui présentait, dans la grande majorité des cas, un pronostic aussi irrévocablement fatal que celui de la méningite tuberculeuse.

Or, la découverte par WAKSMAN, de la Streptomycine, substance antibiotique très remarquable par son action antibactérienne, non seulement « in vitro », mais également « in vivo » sur le bacille tuberculeux, nous permet de dire que nous entrons actuellement dans une nouvelle étape de la connaissance de la tuberculose miliaire, la phase thérapeutique. Le diagnostic est transformé, l'évolution des formes aiguës de la maladie étant modifiée : prolongée et parfois régressive, elle a permis d'en mieux connaître le tableau clinique, soulignant l'importance des signes de diffusion cliniques et biologiques.

La connaissance, aujourd'hui établie, d'un certain nombre de ces signes de diffusion, nous permet de réviser la conception générale et le cadre nosologique de la tuberculose miliaire.

On peut donc parler, aujourd'hui, de tuberculose miliaire guérie, mais ceci nest possible que dans certains cas et exige toujours un diagnostic précoce et certain.

Cest pourquoi un double problème se pose actuellement :

— Un problème théorique, de phtisiologie générale, qui est celui de la place nosologique du concept moderne de tuberculose miliaire à côté de la maladie d'Empis et de ces affections décrites, après lui, sous le terme peut-être abusif de « granulie ».

— Un problème pratique, qui est celui du diagnostic de la tuberculose miliaire. Le diagnostic doit être précoce, pour que ce traitement antibiotique s'exerce avec le maximum de chances sur des lésions jeunes, bien vascularisées, et il doit être certain, en raison de la nécessité d'entreprendre un traitement long et coûteux.

Nous laisserons de côté les notions histologiques et pathogéniques, car on ne peut établir aucune superposition entre ces données et les faits radio-cliniques.

II. — *Conception nosologique actuelle*

Selon EVEN (26) « il existe une granulie et plusieurs miilaires, dont la granulie représente la forme généralisée et mortelle ». Se basant sur la clinique, la radiologie et les constatations nécropsiques, macroscopiques, il nous propose en effet la classification suivante des miliaires tuberculeuses :

1. Les miliaires généralisées,

2. Les miliaires pulmonaires.

(Ces deux groupes constituent la « tuberculose miliaire » proprement dite),

3. Les épisodes miliaires.

Les Miliaires Généralisées réalisent le tableau de la miliaire aiguë, à forme typhoïde d'Empis, ou « granulie ».

Les manifestations cliniques peuvent être uniquement générales, ou bien liées à des troubles pulmonaires, digestifs ou nerveux qui sont d'ailleurs susceptibles de prédominer.

L'évolution, en l'absence de la thérapeutique antibiotique se fait fatalement vers la mort en 4 à 5 semaines, soit par aggravation régulièrement progressive, soit avec alternatives de rémissions et de reprises.

Les formes cliniques foisonnent dans la littérature : La forme pyohémique ou granulie suppurée de Bard (dont l'autonomie apparaît aujourd'hui très discutée) ; la granulie diffuse subaiguë à type de pyrexie atténuée ; la tuberculose miliaire aiguë à forme d'embarras gastrique fébrile de Marfan ; la tuberculose infectieuse à forme atténuée de Grancher et Hutinel ; la fièvre synoque de Hérard, Cornu et Hanot ; les formes à prédominance thoracique, abdominale ou cérébrale, n'ont, en fait, aucune individualité et ne méritent aucune mention spéciale. Nous ferons un exception toutefois pour la forme pleurale d'Empis.

Elle survient avec prédominance chez les adolescents et les adultes jeunes.

Empis en avait donné une bonne description clinique, qui se caractérise par un début généralement insidieux,

par un contraste marqué entre l'atteinte profonde de l'état général et la discrétion des signes fonctionnels, par les signes physiques enfin, qui montrent uniquement un épanchement pleural, uni ou bilatéral, simultané ou successif, de toutes manières, insignifiant.

Plus tard, on put constater l'absence de signes radiologiques pulmonaires.

L'évolution se fait en quelques mois vers la mort, qui peut être hâtée par une complication péricardique, péritonéale (polysérites) et surtout méningée.

L'autopsie montre la dissémination de nodules miliaires sur les séreuses et les viscères ; maxima sur les plèvres et minima sur les poumons.

L'unité de toutes ces miliaires généralisées est basée sur deux ordres de critères :

— *Les critères de probabilité* sont de trois ordres :

— Cliniquement : la constatation d'une splénomégalie, d'un épanchement pleural uni ou bilatéral, d'une méningite revêt, lorsqu'elle existe, une grande importance.

— L'aspect radiologique : n'est pas absolument constant dans la granulie, mais, en pratique, il n'appartient qu'à la granulie. Il s'agit d'un semis de nodules fins, égaux entre eux, également répartis dans les deux champs pulmonaires.

— Du point de vue bactériologique : les myélo cultures seraient positives sur milieu de Loewenstein.

— *Le seul critère de certitude* est fourni par l'examen nécropsique qui montre des nodules miliaires dans les poumons et les autres viscères (en particulier la rate), ainsi que dans les séreuses (surtout les méninges).

Les Miliaires Pulmonaires.

Parmi les miliaires localisées, les seules qui méritent d'être individualisées et qui rentrent, à côté de la miliaire généralisée, dans le cadre de la tuberculose miliaire, sont les miliaires pulmonaires. On a décrit, en effet, de nombreuses formes viscérales (rénale, génitale, bucco-pharyngée ou maladie d'Isambert), ainsi que de nombreuses formes séreuses (pleurale, péricardique, péritonéale, méningée).

En fait, il s'agit plus souvent d'une localisation prédominante au cours d'une miliaire généralisée que d'une forme localisée.

Les miliaires pulmonaires comprennent des faits cliniques assez disparates. Selon l'évolution, en effet, nous distinguons :

1° des formes aiguës : forme asphyxique de la phtisie aiguë d'Andral, asphyxie tuberculeuse aiguë de Graves, forme suffocante de la phtisie aiguë de Jaccoud, miliaire catarrhale d'Empis.

2° des formes subaiguës : granulie discrète et granulie migratrice de Bard.

Les manifestations cliniques fonctionnelles et générales sont donc extrêmement variables.

L'évolution peut se faire : soit vers la chronicité, avec surtout passage à la forme ulcéro-nodulaire commune, soit vers la guérison, soit vers la mort.

3° Dans ce groupe, doivent également rentrer les granulies froides de Burnand et Saye, qui représentent les formes chroniques apyrétiques. C'est une entité purement radiologique.

— *Les critères de probabilités* sont surtout négatifs :

— Du point de vue clinique : Absence de splénomégalie, d'épanchement pleural, de méningite.

— Dans les formes les plus typiques, la radiographie décèle l'existence de nodules fins, inégaux et inégalement répartis. Leur degré de diffusion permet de distinguer des miliaires pulmonaires *localisées* et d'autres *extensives*. Mais, même dans les formes extensives, il existe presque toujours des formes normales vers les sommets et les bases.

— Du point de vue bactériologique : les myélocultures sont négatives sur milieu de Loewenstein.

— *Critère de certitude :* nodules miilaires exclusivement pulmonaires, révélés par l'autopsie.

Les Episodes Miliaires, qu'ils soient généralisés ou pulmonaires, doivent être distingués de la tuberculose miliaire proprement dite, avec ses formes généralisées ou localisées au niveau du poumon. C'est exactement de la même façon que l'on a opposé les pneumonies tuberculeuses et les épisodes pneumoniques tuberculeux.

Les miliaires généralisées et les miliaires pulmonaires

sont des tuberculoses cliniquement primitives, alors que les épisodes miliaires généralisés et pulmonaires sont des tuberculoses cliniquement secondaires, étapes possibles au cours de la tuberculose pulmonaire avérée, dont ils marquent un stade évolutif, toujours terminal pour les épisodes miliaires généralisés.

Pour restreindre le problème au cadre du sujet qui nous a été donné, nous éliminons les localisations miliaires extra-pulmonaires isolées, pour nous limiter aux miliaires pulmonaires.

Celles-ci sont susceptibles de revêtir de nombreuses formes :

Formes évolutives :

Suivant l'évolution, nous avons vu qu'elles pouvaient avoir une allure aiguë, subaiguë ou chronique.

Ces dernières formes dégradées, presque asymptomatiques, sont une découverte radiologique. Elles constituent souvent un stade évolutif au cours d'une miliaire aiguë ou subaiguë.

Elles peuvent subitement prendre l'évolution dramatique de la granulie classique, assurant ainsi l'unité profonde des variétés symptômatiques, apparemment si dissemblables, de l'affection. Mais leur étiologie tuberculeuse est loin d'être toujours prouvée.

Nous apprenons chaque jour à connaître de nouvelles miliaires non tuberculeuses.

En 1934, la publication de PAUTRIER nous parle des

lésions granuliques pulmonaires de la maladie de Besnier-Boec-Schaumann.

En 1937, la bibliographie anglo-saxonne nous révèle les coccicoïdioses et la bibliographie nordique, les monolinioses, toutes silicoses, se traduisant radiologiquement par des essaimages micro-nodulaires.

La liste de ces miliaires n'est pas close.

En conséquence, ce diagnostic de granulies froides tuberculeuses doit être porté avec une extrême prudence.

Elles s'excluent d'ailleurs d'elles-mêmes du cadre de notre étude, du fait de leur nature chronique.

Formes suivant le cycle :

Nous savons que dans le cycle de l'infection tuberculeuse, la miliaire peut se voir à tous les stades. Elle échappe à la classification de RANKE. C'est une « tuberculose hors cycle », comme l'a dit DUFOURT. Nos miliaires pulmonaires peuvent donc être :

— Primaires,

— Secondaires,

— Tertiaires.

DUFOURT et BRUN ont, les premiers, attiré l'attention sur des formes anti-allergiques qui sont d'apparition si précoce que l'allergie n'est pas encore établie.

En fait, les travaux récents d'E. BERNARD (9) et de SEDALLIAN ont montré que la cuti-réaction était fréquemment négative au cours des tuberculoses miliaires aiguës

et que l'Intradermo-réaction mettait souvent en évidence un seuil de sensibilité à la tuberculine assez bas.

Eliminant donc les Episodes Miliaires et les localisations extra-pulmonaires isolées de la Tuberculose miliaire, nous limiterons notre étude aux *miliaires pulmonaires*, qui peuvent être :

— *pures :* d'allure aiguë ou subaiguë, résumant à elles seules toute la maladie, ou qui peuvent être :

— *associées :* ne constituant qu'un élément dans un tableau plus complexe de miliaire généralisée.

En fait, cette opposition est schématique, car les données cliniques et nécropsiques montrent qu'il est bien rare que le processus se limite au poumon, mais d'autre part, elle est commode, quand au pronostic et aux sanctions thérapeutiques. Nous verrons, en effet, l'opposition qui existe entre, d'une part, les miliaires isolées dont le pronsotic est transformé par la Streptomycinothérapie qui est à l'origine d'une évolution prolongée et souvent régressive, et, d'autre part, les miliaires associées à d'autres déterminations extra-pulmonaires, au premier plan desquelles se place la localisation méningée, qui, même correctement traitée (traitement général prolongé et adjonction de la voie intra-rachidienne) revêt une extrême gravité.

Le problème essentiel réside donc dans la recherche des signes de diffusion.

B. — Les problèmes de diagnostic.

Le problème pratique se pose de la manière suivante :

1° Il faut faire le diagnostic de la tuberculose miliaire, diagnostic qui doit être précoce et certain,

2° Il faut connaître la forme clinique en cause.

La question de savoir si nous sommes en présence d'une miliaire pulmonaire pure ou associée aux signes de miliaire généralisée, est capitale puisqu'il en découle une attitude particulière et un pronostic tout différent.

I. — Diagnostic de la tuberculose miliaire

Ce diagnostic doit être précoce, avons-nous dit, pour que l'action de la Streptomycine puisse s'exercer avec le maximum d'efficacité, sur des lésions jeunes, bien vascularisées.

D'autre part, il doit être certain, en raison du traitement long et coûteux qu nous serons forcés d'entreprendre.

Signes cliniques :

Le tableau clinique comprend de la *fièvre*, signe d'alarme, capital et constant. Cette fièvre persistante, ayant débuté sans brusquerie, est le plus souvent fort élevée, à 39°, 40° et oscille plus ou moins.

L'insidiosité de son début et le plateau qu'elle dessine peuvent alors évoquer une fièvre typhoïde.

Il arrive, d'autre part, qu'elle soit modérée, oscillant autour de 38°. Dans ce cas, il est fréquent que l'on porte le diagnostic de bronchite ou de rhino-pharyngite, pour peu que le malade tousse un peu ou présente une gorge rouge.

C'est, qu'en effet, on est frappé par l'absence de tout signe clinique probant.

Certes, il arrive que le malade présente de la *splénomégalie*. Cette intumescence de la rate risque de confirmer, à tort, l'hypothèse d'une fièvre typhoïde.

Du côté pulmonaire, il est fréquent que le malade tousse, mais cette *toux* passe le plus souvent inaperçue. La dyspnée et la cyanose, quand elles existent, sont d'apparition tardive.

Quant à l'auscultation, il est exceptionnel que des râles sonores, secs ou bulleux, disséminés dans les deux plages pulmonaires, attirent l'attention sur l'appareil respiratoire.

La formule sanguine montre constamment une hyperleucocytose (10.000 à 20.000 G. B.), avec polynucléose (80 %).

Secondairement, on remarque l'atteinte de l'état général : asthénie plus ou moins forte, mais constante, avec ou sans anorexie ; amaigrissement progressif.

Cependant, il n'est pas impossible que l'état général demeure parfaitement conservé.

Dans ces conditions, l'explication des signes décrits est loin d'être évidente et le diagnostic de tuberculose est d'autant plus délicat que l'on ne trouve point dans les antécédents, la notion d'une invasion bacillaire.

En l'absence de contexte épidémiologique, il faudra donc s'acharner à rechercher la possibilité d'un contage bacillaire.

Le diagnostic clinique sera donc très délicat :

a) *En raison du tableau infectieux,* nous aurons à éliminer : les septicémies, l'endocardite maligne, les suppurations profondes, la *typhoïde.*

Le diagnostic différentiel est ici, parfois, très difficile, en raison du syndrome digestif et de la splénomégalie, dont nous avons déjà parlé.

Il faudra s'attacher aux processus cliniques : faciès, langue propre, amaigrissement rapide.

On demandera les examens de laboratoire : Hémoculture et séro-diagnostics : négatifs.

La typho-bacillose pose un problème encore plus délicat, chez les enfants ou des sujets jeunes s'observe un tableau pauvre, avec température, pâleur, amaigrissement léger, aucun signe de localisation.

On note la notion de contage récent et une cuti-réaction fortement positive.

La radiographie met en évidence l'existence d'un complexe primaire.

En réalité, c'est là un problème assez théorique, car tous les faits de passage peuvent s'observer entre typho-bacillose et tuberculose miliaire.

b) *En raison du tableau dyspnéique,* nous aurons à faire la distinction avec : l'embolie pulmonaire, le pneumothorax spontané, la bronchite capillaire, la broncho-pneumonie banale, les œdèmes cardiaques, l'asthme infantile.

Aussi, la clinique n'étant éloquente que dans des cas trop limités, nous devrons nous aider de moyens paracliniques.

Signes biologiques :

Dans ses récents travaux, E. BERNARD (9), a montré que les tuberculoses miliaires se distinguent des autres variétés de tuberculose pulmonaire par la faiblesse habituelle (mais non constante) des réactions cutanées à la tuberculine.

Recherchant la sensibilité cutanée chez les malades d'un lot très important (95 sujets) de tuberculoses miliaires, Etienne BERNARD trouva des cuti-réactions négatives dans 39 % des cas et faiblement positives dans un peu plus de 40 % des cas, le restant seulement faisant preuve d'une positivité nette.

Complétant ces résultats en déterminant le « seuil de réaction », par la plus faible quantité de tuberculine susceptible de provoquer une réponse nette en injection intradermique, l'intradermo-réaction confirme et précise la faiblesse des réponses.

Sur les 89 malades testés, 12 seulement réagissent à des doses de tuberculine inférieures à 1/100 de mgr., 28 seulement à des doses inférieures à 1/10 de milligramme. De plus, sur les 37 malades dont la cuti-réaction était négative, 7 n'ont pas réagi à une injection intra-dermique de 1 milligramme.

Pour donner toute leur valeur à ces constatations, cet éminent praticien les oppose aux résultats obtenus sur

un lot de 95 malades atteints de toutes les formes de tuberculose pulmonaire non miliaire.

Cette fois, il n'y a pas de cuti-réaction négative et quant à l'intradermo-réaction, la presque totalité des sujets réagissent à une dose inférieure au 1/10 de milligramme.

Certes, ici comme ailleurs, il est indiscutable que la gravité de l'état général intervient pour déprimer la sensibilité tuberculinique et influencer le sens des réactions cutanées à la tuberculine.

C'est ainsi que la plus grande partie des cuti-réactions négatives et la totalité des malades qui n'ont pas réagi à l'intradermo-réaction de 1 milligramme, figurent parmi les malades dont l'état général est fortement atteint.

Mais il ne semble pas que ce soit là le seul facteur responsable de la faiblesse des réactions cutanées, qui doit être considérée, tout au moins en partie, comme une conséquence directe de la forme miliaire qu'affecte la tuberculose. C'est en cela que réside l'inédit et l'importance de ces constatations. En effet, la cuti-réaction s'est révélée négative pour 1/6 des malades présentant un bon état général.

Parmi les facteurs qui composent cet ensemble complexe que l'on appelle état général, on s'est demandé si la fièvre, un des plus apparents, n'était pas plus directement responsable. Il ne semble pas que ce soit le cas, car la proportion de cuti-réactions négatives qui est de 50 % chez les malades présentant une très forte

température est également de 50 % chez l'ensemble des malades présentant un très mauvais état général, beaucoup d'entre eux n'étant que modérément fébriles.

Dans un souci de précision, Etienne BERNARD a recherché si d'autres facteurs n'étaient pas susceptibles d'imprimer des variations à la sensibilité tuberculinique.

— En ce qui concerne *le sexe :* les réactions faibles ou nulles s'observent à peu près également chez l'homme et chez la femme, qui a toutefois l'apanage des réactions les plus fortes.

— Le rôle de *l'âge,* ne semble pas avoir plus d'importance.

— Les conditions humorales, dont un certain nombre sont résumées par la vitesse de *sédimentation sanguine,* paraissent obéir à des facteurs distincts de ceux qui modifient les réactions allergiques au cours des miliaires.

En effet, si les cuti-réactions négatives coïncident souvent avec des vitesses de sédimentation très rapides, comme on pouvait le penser, elles s'accompagnent également de sédimentations normales.

— *La période de l'infection tuberculeuse* semble influencer l'allergie, en ce sens que c'est au cours de la période primaire, où l'éclosion miliaire succède de peu à la primo-infection et où la sensibilité cutanée passe pour être la plus aisée, qu'il est le moins rare de trouver des réactions vives (le seul cas trouvé par Etien-

ne BERNARD qui réagisse au 1/10.000 de mgr,, rentre dans ce groupe).

Sans avoir l'intention de pénétrer dans le domaine des hypothèses, nous devons cependant nous demander quels sont les rapports de cause à effet qui existent entre la miliaire et l'allergie déficiente.

Nous ne pensons pas du tout que la tuberculose miliaire, qui est l'expression d'une irruption intravasculaire de bacilles, soit sous la dépendance d'une dépression préalable de l'allergie.

Cette opinion est confirmée par le fait que l'on a pu voir des réactions à la tuberculine antérieurement fortes et que l'évolution de la maladie est dans une large mesure, indépendante du comportement des tests cutanés.

La faiblesse des tests cutanés peut être, en partie, expliquée par l'intense mobilisation hystiocytaire que nécessite la formation de multiples follicules tuberculeux. Elle se rattacherait ainsi à la dissémination des lésions.

Par conséquent, si la notion d'un virage récent de la cuti-réaction est une donnée étiologique précieuse, il faudra se garder, en face de réactions tuberculiniques négatives, d'éliminer la possibilité d'une tuberculose miliaire.

Signes radiologiques :

— Le cliché radiographique reste donc l'élément capital du diagnostic.

Bien que la chose soit controversée, il apparaît que la

dissémination miliaire dans les poumons, se produit, en général, tôt dans l'évolution de la tuberculose miliaire.

Certes, il est rare que la radiographie suive de très près l'apparition des premiers symptômes, le tableau clinique étant le plus souvent trop peu suggestif, cependant, certaines observations sont probantes à ce sujet et il arrive que le cliché se montre révélateur huit jours seulement après le début clinique, qui suit de près la contamination.

— Précisons la nécessité absolue d'une technique radiologique rigoureuse, car les images miliaires, très fines, peuvent passer inaperçues. C'est notamment le cas pour l'examen radioscopique, qui ne peut donner qu'une fausse sécurité.

Quant au cliché, il doit être pris debout, en inspiration et en instantané, les battements cardiaques, aussi bien que les mouvements respiratoires, étant susceptibles d'effacer les images.

L'image radiologique la plus évocatrice est constituée par de fines opacités, sensiblement égales entre elles, arrondies ou ovalaires et réparties de façon homogène sur la totalité des deux champs pulmonaires, semis micro-nodulaire caractéristique, avec diminution de la transparence pulmonaire et exagération de la trame.

Cet aspect typique du film soulève déjà par lui-même un certain nombre de diagnostics différentiels.

Nous pourrons avoir à éliminer, dans le cas de Tuberculose pulmonaire, un granité post-hémoptoïque

(dans la règle, à prédominance unilatérale), ainsi que l'image granitée que l'on peut voir dans le poumon opposé à un pneumo-thorax artificiel. Une miliaire syphilitique ; la miliaire à majoration bilaire de la maladie de Besnier - Boeck - Schaumann ; une carcinose miliaire ; les images granitées du poumon cardiaque, de l'O.A.P., d'une suppuration pulmonaire après vomique ; les images « en flocons de neige », des pneumoconioses (silicose, asbestose), constituent autant de problèmes de diagnostic radiologique.

Et, cependant, en dehors de ces différents diagnostics, l'aspect radiologique n'est pas toujours un fil conducteur infaillible.

Indépendamment même des qualités de la technique qui peuvent modifier absolument le caractère des images, AMEUILLE et ses élèves ont signalé la possibilité de « miliaire pré-radiologique ».

E. BERNARD a insisté sur les images atypiques qu'il a eu l'occasion d'observer.

« Il s'agissait de taches plus volumineuses, plus grossières, plus asymétriques, quoique toujours très disséminées ; certains clichés montraient une prédominance unilatérale des lésions ; plus souvent, les images nodulaires affectaient avec prédilection les sommets, les bases pulmonaires présentant au contraire les fines taches classiques. D'autres fois, on était en présence plutôt d'une image en réseau à gros nœud ; 6 fois une cavité venait ajouter à l'atypie générale. Beaucoup d'auteurs, sur le vu des films auxquels nous faisons allusion, se gar-

deraient de porter le diagnostic de tuberculose miliaire ; ils feraient entrer ces cas dans le cadre des tuberculoses dites nodulaires, broncho-pneumoniques, etc... »

Ces images atypiques, nodulaires et trabéculo-nodulaires n'ont pas échappé à d'autres auteurs, tels que DUFOUR de Lyon et R. DEBRÉ, (21) qui a décrit chez l'enfant des aspects « granulo-réticulés ».

Ces aspects atypiques peuvent s'expliquer par le nombre très élevé des granulations qui donneraient alors des « images de sommation ».

D'autre part, les formations tuberculeuses présentent fréquemment des inégalités de volume et de distribution. Il s'agit, tantôt de granulations rondes à peine visibles et tantôt de tubercules caséeux opalescents, irréguliers et assez volumineux, avec souvent des lésions de splénisation associée.

Ces caractères, signalés par DELARUE et fréquemment mis en évidence au cours des autopsies, surtout dans les formes ayant eu quelque durée, transparaissent sur les films.

E. BERNARD estime qu'une fraction importante de ces tuberculoses, dites nodulaires ou trabéculo-nodulaires, sur la vue du cliché radiographique, devraient être rapprochées des tuberculoses miliaires typiques. C'est qu'en effet, il a pu constater :

— La notion possible d'un stade de miliaire typique antérieur.

— L'existence des mêmes signes de diffusion miliaire à distance ;

— L'identité du comportement des test cutanés d'allergie ;

— Une évolution identique sous l'action de la Streptomycine, avec reversibilité possible de ces images atypiques en images miliaires typiques.

Partant du fait que l'aspect radiologique classique, tout en gardant son importance pour éveiller le diagnostic de miliaire, « ne recouvre qu'un nombre arbitrairement réduit de cas », cet auteur estime que le groupe nosologique des tuberculoses miliaires se caractérise surtout, non par la dimension variable des granulations tuberculeuses, que le terme de « miliaire » définit de façon par trop restrictive, mais par leur diffusion dans l'organisme (dont il est indispensable de rechercher certaines manifestations latentes) leur retentissement sur les tests cutanés d'allergie (dont le faible degré est dû sans doute aussi à la dissémination des lésions) et enfin, par l'action le plus souvent brillante et rapide du traitement par la Streptomycine (qui ramène parfois les aspects atypiques aux images anciennement connues, avant d'en assurer la disparition, qui est le plus souvent définitive).

C'est pourquoi la recherche des signes de diffusion qui, nous l'avons vu, domine le problème pronostique, constitue encore un temps important pour le diagnostic étiologique d'une image miliaire radiologique.

Signes bactériologiques :

Ils sont classiquement considérés comme n'étant d'aucun secours pratique pour le diagnostic de tuberculose

miliaire, leur principal intérêt consistant à apporter des éléments négatifs. Hémoculture et séro-diagnostics permettant d'éliminer les bacilles d'Eberth para A et para B.)

II. — Diagnostic de la forme de tuberculose miliaire en cause
(Recherche des signes de diffusion)

Etant donné l'importance pronostique et thérapeutique du problème dont nous avons déjà parlé, il est indispensable de savoir si nous nous trouvons en présence d'une miliaire pulmonaire pure ou d'une miliaire généralisée.

Les résultats de la Streptomycinothérapie diffèrent en effet suivant le type de tuberculose miliaire :

— Brillants et durables dans les milliaires pulmonaires pures ;

— Ils sont incertains dans les miliaires généralisées.

Le pronostic est aujourd'hui dominé par le problème de l'existence de localisations extrapulmonaires et, en particulier, par l'atteinte méningo-encéphalique qui conditionne la mise en œuvre d'un traitement général par la streptomycine beaucoup plus long et l'adjonction d'un traitement local par voie rachidienne.

Il faut donc rechercher, devant toute tuberculose miliaire, ce qu'E. Bernard a appelé « le syndrome de diffusion miliaire », voulant montrer par là qu'il ne s'agit pas de curiosités isolées.

Cet ensemble séméiologique est aujourd'hui bien connu car l'évolution prolongée de la maladie traitée par l'antibiotique, le nombre des cas groupés dans les Centres de streptomycinothérapie en a permis une description très minutieuse.

Nous envisagerons successivement les signes cliniques, puis les signes bactériologiques de diffusion.

— *Signes cliniques de diffusion.* — Les descriptions classiques ne nous permettent d'affirmer qu'assez difficilement qu'une atteinte miliaire des autres viscères se surajoute aux lésions pulmonaires.

Ainsi la *splénomégalie* est assez rare chez l'adulte.

De même, les *épanchements séreux* (pleurésie, péricardite, péritonite) sont peu fréquents.

Par contre, on rencontre assez souvent une *tuberculose ostéo-articulaire* ou *uro-génitale ;* et les adénopathies cervicales sont relativement fréquentes. Habituellement volumineuses, elles peuvent évoluer vers la suppuration.

Une restriction toutefois, quant à la valeur diagnostique de toutes ces localisations, qui peuvent être associées à un foyer isolé de tuberculose pulmonaire.

Par contre, un intérêt beaucoup plus grand s'attache à la constatation de MANIFESTATIONS LARYNGO-PHARYNGÉES, qui sont relativement fréquentes.

Il s'agit souvent de la maladie d'Isambert qui, bien que pouvant passer inaperçue dans le tableau d'une tuberculose miliaire aiguë généralisée, est loin d'être exceptionnelle. En effet, il a été recueilli en moins d'un

an, quatre observations de tuberculose miliaire du larynx, dans le Service de M. le Professeur TAPIE (49) qui a donné de cette affection la description que nous reprenons ici :

« Son aspect est caractéristique et il suffit d'examiner la gorge avec un bon éclairage pour distinguer le semis de granulations qui recouvre les amygdales, le voile du palais ou la paroi postérieure du pharynx. Peu nombreuses, ces granulations peuvent simuler une amygdalite banale ; confluentes, elles offrent l'image plus typique de « petits œufs de poissons », à un stade plus avancé des ulcérations apparaissent qui provoquent une dysphagie atroce ; elles s'accompagnent presque toujours d'adénopathies satellites, dans les régions sous-maxillaires ou latéro-cervicales.

Cette granulie pharyngée peut s'étendre à la muqueuse laryngée ; elle s'associe parfois à une infiltration de l'épiglotte. »

Mais ces manifestations laryngo-pharyngées ne présentent pas toujours l'aspect miliaire caractéristique de la maladie d'Isambert.

Elles revêtent parfois l'aspect d'une laryngite ulcéreuse ou infiltro-œdémateuse, qui serait banal sur un bacillaire avéré, cavitaire de vieille date, mais qui, traduisant la diffusion sanguine d'une miliaire récente, peut apporter la preuve immédiate de la granulie.

Ces deux types lésionnels peuvent être associés d'ailleurs et, en outre, une maladie d'Isambert peut secondairement évoluer vers l'aspect ulcéro-œdémateux.

L'examen du larynx doit donc être toujours systématiquement pratiqué.

Un autre territoire où les granulations miliaires doivent être recherchées électivement est le *fond de l'œil.* Cette notion anciennement établie par CONHEIM et BOUCHUT, longtemps méconnue, reprend aujourd'hui une valeur considérable.

Ces granulations de la choroïde se présentent sous des aspects variables. Selon leur volume et leur nombre, on distingue : la miliaire choroïdienne disséminée, le tubercule choroïdien (isolé ou associé), le tuberculome choroïdien.

La valeur de ce signe est considérable : outre sa spécificité étiologique, qui est très utile pour affirmer un diagnostic de tuberculose miliaire, ce signe traduit la généralisation miliaire et s'il ne permet pas de conclure à une participation méningée, il conduit à la soupçonner, car le tubercule de Bouchut affirme la participation de la circulation cérébrale au processus de diffusion hématogène.

La recherche de ces granulations doit être, non seulement systématique, mais encore répétée, car ils peuvent apparaître à un moment quelconque de l'évolution.

Signes bactériologiques de diffusion :

— Examen du sang : On n'a jamais pu mettre en évidence le bacille tuberculeux dans le sang. Les hémocultures sont toujours stériles. Ceci ne doit pas surprendre car si la tuberculose miliaire est indiscutable-

ment une dissémination hématogène, elle ne saurait être assimilée à une septicémie. Le passage du germe dans le sang s'est fait bien avant l'éclosion des granulations. Le bacille acido-alcoolo-résistant ne végète pas dans le sang et, sauf exception, ne s'y trouve plus quand les lésions deviennent apparentes.

— Examen des urines : Dans 25 % des cas, E. BERNARD pas d'une simple végétation du bacille tuberculeux dans la moëlle, mais de tubercules miliaires disséminés dans le tissu médullaire.

Il faut un heureux hasard pour que l'aiguille de ponction pénètre justement dans un de ces tubercules.

Cet examen n'a donc qu'une valeur purement doctrinale.

Examen des urines : Dans 35 % des cas, Et. BERNARD a mis en évidence, par l'examen systématique des urines, la présence de bacilles de Koch. La majorité des malades étaient indemnes de toute tuberculose rénale mais présentaient cependant une pyurie microscopique rendant bien vraisemblable l'existence de lésions miliaires rénales, si souvent mises en évidence par les vérifications nécropsiques au cours des granulies.

L'hypothèse d'une simple traversée du filtre rénal par des bacilles est donc à rejeter.

— Examen de l'expectoration : L'examen systématique de l'expectoration montre dans plus de la moitié des cas l'existence d'une élimination bacillaire au cours d'une miliaire pulmonaire.

Ces résultats, sensiblement différents des notions clas-

siques, sont dûs aux conditions techniques de la recherche. D'une part, intervient l'action de la Streptomycine qui, en prolongeant l'évolution de l'affection, permet de répéter les examens, et qui, en améliorant l'état général des malades, permet de pratiquer un tubage gastrique chez les sujets qui n'expectorent pas.

D'autre part, la mise en œuvre systématique de la culture sur milieu de Petragnani (milieu à l'œuf), permet parfois d'obtenir une réponse positive, alors que l'examen microscopique était demeure infructueux.

La liste des signes de diffusion est susceptible de s'allonger encore, ainsi, la biopsie de l'endomètre peut déceler l'existence de follicules tuberculeux et l'ensemencement du sang des règles peut donner des cultures de bacilles de Koch.

En résumé, la recherche systématique des signes de diffusion a non seulement une grosse valeur *diagnostique*, (dans tous les cas où l'on soupçonne une tuberculose miliaire, la constatation de tubercules choroïdiens ou d'une maladie d'Isambert apporteront la preuve immédiate de l'intervention du B. K.) mais ncore, elle apporte au *pronostic* un élément important, en permettant d'affirmer précocement le caractère généralisé de l'affection.

En fait, le véritable problème pratique au cours d'une miliaire est le suivant : *Y a-t-il ou non participation méningée ?* Cette question angoissante a, dès le début du fonctionnement du Centre de Streptomycinothérapie de Toulouse, retenu l'attention de notre Maître, le Professeur Jean TAPIE. (50).

Le seul critère de valeur pour affirmer l'atteinte arachnoïdienne reste fourni par l'examen du liquide céphalo-rachidien : lui seul est susceptible de mettre en évidence le bacille de Koch.

— *par l'examen direct,* constatation infiniment précieuse, mais malheureusement inconstante ;

— par l'*ensemencement* ou l'*inoculation* : bien que tardifs, les résultats constituent cependant un apport précieux.

Mais, à défaut de la constatation de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct, les résultats de l'examen cyto-chimique : hypercytose, hyperalbuminose, hypochlorurachie, tous éléments théoriquement insuffisants pour affirmer à eux seuls un diagnostic étiologique, apparaissent encore très largement probants lorsqu'ils s'associent à une tuberculose miliaire des poumons.

Si l'examen du liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire, ou par ponction atlo-occipitale, peut nous apporter la preuve de la participation méningée, devons-nous pratiquer systématiquement une rachicentèse dans toute miliaire tuberculeuse ?

Pour les auteurs classiques, la ponction lombaire exploratrice comporterait quelques dangers au cours d'une tuberculose hématogène. Naguère encore, nous la considérions comme un geste inutile et comme une cause de souffrance que nous avions le devoir d'éviter ; mais depuis l'avènement de la Streptomycine, le problème se pose de façon différente : il s'agit, en effet, de

malades dont l'organisme sera soumis en permanence à une imprégnation antibiotique et chez lesquels la ponction pourra être suivie immédiatement d'une injection intra-rachidienne de Streptomycine. C'est pourquoi les conceptions des auteurs diffèrent sur ce point.

Certains, comme M. DEBRE, estiment qu'il faut pratiquer chez tout enfant atteint de tuberculose miliaire une ponction lombaire dès son entrée à l'hôpital ; cet éminent chercheur n'hésite pas à renouveler cette exploration au moindre soupçon.

D'autres, comme M. SEDALLIAN et son Ecole, sont moins affirmatifs. Nous adoptons, en ce moment, une attitude assez comparable à celle des auteurs lyonnais : la ponction lombaire n'est peut-être pas totalement inoffensive au cours d'une tuberculose évolutive : elle entraîne fréquemment un clocher thermique ; elle provoque à coup sûr une perturbation transitoire de l'hydraulique céphalo-rachidienne. D'ailleurs, au cours du traitement de la méningite tuberculeuse déclarée, elle nous a paru provoquer parfois des poussées nouvelles et être à l'origine de certaines rechutes. C'est pourquoi nous nous sommes rangés à une attitude qui consiste à contrôler le moins possible l'état du liquide et à nous abstenir de cette exploration en l'absence de tout symptôme suspect.

Mais le danger que peut présenter la ponction lombaire au cours d'une miliaire tuberculeuse est certainement minime ; il nous paraît aujourd'hui tellement réduit qu'il ne faut pas hésiter devant le moindre soup-

çon à pratiquer chez ces malades une exploration liquidienne.

Sur quels éléments se baser alors pour décider de l'opportunité de cette exploration ?

Les indications de la ponction sous-arachnoïdienne nous paraissent pouvoir être basées dans tous les cas sur une observation clinique minutieuse et sur les renseignements fournis par l'examen ophtalmologique.

1° Certains signes *cliniques*, tout d'abord, vont naturellement attirer l'attention sur l'état de l'encéphale et des méninges :

— c'est d'abord la constatation de signes proprement méningés, céphalées, vomissements, contracture objectivée par une raideur de la nuque ou un signe de Kernig. Remarquons, à ce propos, que si ces symptômes ont toute leur valeur d'alarme au cours d'une miliaire non encore traitée par la Streptomycine, certains peuvent prêter à discussion lorsque la médication antibiologique a déjà été instituée par la voie intra-musculaire ; il existe, en effet, des céphalées et des vomissements qui traduisent uniquement une réaction d'intolérance à l'antibiotique et qui cèdent presque toujours à la médication anti-histaminique.

— mais il arrive, bien souvent, que le syndrome méningo-clinique soit infiniment plus discret et que des signes attirent cependant l'attention du côté de l'encéphale. Il faut ainsi souligner chez l'adulte la valeur séméiologique de la rétention d'urine isolée et surtout des troubles psychiques, un état d'excitation ou de

torpeur, une légère obnubilation cérébrale, une simple modification du caractère, sont autant de signes d'alarme précieux.

Ces signes, proprement méningo-encéphaliques, lorsqu'ils existent, motivent, à eux seuls, l'exploration liquidienne. Lorsqu'ils font défaut on ne peut encore écarter formellement le spectre de la méningite tuberculeuse, car nous avons appris à connaître au cours des miliaires, des localisations méningées cliniquement latentes, qu'il importe de dépister et de traiter précocement.

2° L'examen ophtalmologique apporte heureusement une aide très précieuse ; les renseignements qu'il nous donne vont parfois à eux seuls entraîner des soupçons, voire même une quasi-certitude. Il n'est évidemment pas question ici des troubles de la motricité extrinsèque de l'œil qui sont des éléments du syndrome méningo-encéphalique le plus authentique, mais seulement des résultats de l'examen du fond de l'œil.

Celui-ci peut nous révéler deux ordres de modifications, de signification d'ailleurs différente : les tubercules choroïdiens et les altérations du nerf optique :

a) Les tubercules choroïdiens se présentent sous des sapects variables :

— Tuberculose miliaire disséminée de la choroïde, caractérisée par la constatation de petites taches claires, rosées ou jaunâtres, à bords flous, en nombre variable.

— Gros tubercule solitaire de la taille d'un diamètre papillaire, isolé ou associé à une miliaire choroïdienne disséminée.

— Volumineux tubercule mesurant 4 à 5 mm.

Ces tubercules choroïdiens, très fréquents au cours des miliaires, ont une grande valeur séméiologique, car leur aspect caractéristique permet de porter un diagnostic étiologique lorsque l'image radiologique est d'interprétation difficile ; leur constatation apporte la preuve du processus bactériologique hématogène, dans le domaine de la circulation cérébrale ; mais elle ne permet pas d'affirmer l'atteinte des méninges, du moins justifie-t-elle immédiatement la vérification liquidienne.

Il n'est pas rare de dépister, dans ces conditions les premières altérations cyto-chimiques du liquide céphalo-rachidien et d'associer précocement la Streptomycine intra-rachidienne au traitement général de la miliaire.

La constatation de tuberculose choroïdienne au cours d'une miliaire permet ainsi de porter le diagnostic de méningite tuberculeuse, avant l'apparition du syndrome clinique révélateur.

Si la constatation de tuberculose choroïdienne justifie à elle seule une ponction lombaire exploratrice, il n'est pas rare de trouver en pareil cas un liquide céphalo-rachidien normal ; il est donc préférable de ne pas injecter systématiquement la streptomycine par la voie rachidienne et d'attendre les résultats du laboratoire.

En résumé, *la constatation de tubercules choroïdiens au cours d'une miliaire constitue un signe certain de diffusion cérébale ; si elle ne permet pas d'affirmer l'atteinte méningée, elle justifie cependant un contrôle biologique du liquide céphalo-rachidien.*

b) Les altérations des nerfs optiques ne sont pas particuliers à la tuberculose, mais leur apparition au cours d'une miliaire revêt une valeur considérable. La constatation d'une hyperhémie avec flou des bords papillaires, d'un œdème ou d'une stase isolée ou associée aux tubercules choroïdiens, révèle une perturbation dans l'hydraulique méningo-encéphalique. Le diagnostic est immédiatement sombre et l'évolution de ces lésions papillaires en sera d'ailleurs le meilleur élément d'appréciation.

En pareil cas, la vérification liquidienne s'impose : faite prudemment, une ponction atlo-occipitale sur le sujet couché ne comporte guère de grands risques; la position tête basse et l'injection intra-veineuse lente de sérum hypertonique glucosé, magnésié, seront cependant indiqués au moindre signe de souffrance bulbaire.

Ici, il est de règle que l'examen du liquide céphalo-rachidien révèle déjà des perturbations notables, mais il faut reconnaître qu'en général le contexte clinique d'hypertension cranienne est déjà par lui-même suffisamment évocateur.

Une altération papillaire, constatée au cours d'une miliaire tuberculeuse est donc un élément de diagnostic capital qui évoque la méningite tuberculeuse, commande la vérification liquidienne et, avant même de connaître les résultats de l'examen biologique, justifie l'injection sous-arachnoïdienne de 5 centigr. de Streptomycine. Elle a, de plus, un intérêt pronostique de premier ordre, car l'évolution de ces lésions du nerf optique dans le sens de la rétrocession (flou précoce, fugace)

ou de l'aggravation (stase et atrophie optique), permettra de prévoir l'évolution ultérieure de la maladie.

On ne saurait donc trop insister sur la nécessité de rechercher systématiquement, au cours de toute miliaire tuberculeuse, ces deux ordres de symptômes :

— signes cliniques d'alarme, exprimant la souffrance de l'encéphale ou des méninges,

— signes optalmologiques : les tubercules de BOUCHUT indiquant une dissémination du bacille de Koch dans la circulation cérébrale ; les altérations papillaires, en rapport avec une ateinte méningo-encéphalique déjà constituée.

La constatation de ces signes entraîne une indication formelle : l'examen du liquide céphalo-rachidien qui donnera la certitude diagnostique.

Au risque minime et peut-être hypothétique que la ponction lombaire fait courrir au malade atteint d'une miliaire pulmonaire isolée, s'oppose le danger certain qu'il y aurait à méconnaître l'atteinte méningée, à ne pas associer les injections intra-rachidiennes de Streptomycine et à interrompre trop tôt le traîtement général.

Il est des cas où malgré les soupçons qu'avaient fait naître la constatation d'un syndrôme d'irritation méningée ou les données de l'ophtalmoscopie, la ponction lombaire donne issue à un liquide cépalo-rachidien normal. Malgré leur rareté relative, ces faits méritent de retenir l'attention.

Dans l'éventualité la plus commune, quelques symp-

tômes dont on connait la valeur pour le diagnostic précoce de la méningo-encéphalite bacillaire : céphalalgies, modifications du caractère, raideur légère de la nuque, diplopie fugace, avaient donné l'alarme ; on peut alors parler de « méningisme ». Si, comme l'avait proposé DUPRE, on s'accorde à désigner sous ce terme « l'ensemble des symptômes éveillés par la souffrance des zones méningo-corticales et indépendantes de toute altération anatomique saisissable ». Il est probable que les symptômes nerveux traduisent dans ces cas une simple bacillémie qui lèche le névraxe sans y créer de lésions spécifiques. La streptomycine dissipera le danger menaçant et permettra généralement d'éviter la fixation du bacille de Koch sur les méninges.

Plus rarement, le diagnostic de méningite aurait pu se baser sur la constatation d'une lésion du fond d'œil et plus particulièrement sur l'existence d'un œdème papillaire, associé ou non à des tubercules choroïdiens, l'absence de toute modification du liquide céphalo-rachidien doit naturellement écarter l'hypothèse d'une méningite tuberculeuse, mais le « flou papillaire précoce » traduit indiscutablement un substratum lésionnel où s'associent à des degrés variables, la congestion diffuse et l'œdème cérébral. Les cliniciens avaient décrit depuis longtemps sous le nom d' « épisodes méningés tuberculeux curables », ces « réactions encéphaliques passagères », qui peuvent d'ailleurs se manifester en dehors des miliaires et que nous avons eu rarement l'occasion d'observer au cours d'une primo-infection de l'adulte. On savait aussi que, malgré leur bénignité initiale, ces épisodes méningo-encéphaliques curables étaient bien

souvent le prélude d'une méningite tuberculeuse qui, à une échéance plus ou moins lointaine, entraînerait inéxorablement la mort de ces sujets.

Le professeurs DAMADE (19), préoccupé du diagnostic précoce de la participation méningée au cours des miliaires tuberculeuses, avant même les modifications liquidiennes qui, pour cet auteur pourraient être tardives, a proposé d'étudier la perméabilité méningée à la streytomycine. En effet, depuis l'introduction de la streptomycine en thérapeutique, de nombreux auteurs ont constaté l'imperméabilité des méninges saines à l'antibiotique, contrastant avec le passage facile du médicament à travers les méninges irritées.

L'auteur n'a pas trouvé de Streptomycine, ou de faibles traces (toujours moins de une unité) chez les sujets dont l'évolution ultérieure n'a pas confirmé le diagnostic de méningite tuberculeuse alors qu'il a trouvé de façon constante une augmentation de la perméabilité méningée à la Streptomycine (dont le taux rachidien oscillait entre 1 gramme 50 et 4 grammes), dans les cas où l'évolution clinique et les examens ultérieurs ont confirmé le diagnostic.

L'étude de la perméabilité méningée à la Streptomycine a conduit le professeur DAMADE à rechercher le passage dans le liquide céphalo-rachidien, de diverses substances, en particulier la *fuschine*. (20).

On injecte, par voie sous-cutanée, 90 minutes avant la ponction lombaire, 5 cm3 d'une solution de fuschine à 5 %. La fuschine passe dans le liquide céphalo-rachi-

dien à l'état de leucodérive incolore, que l'on met en évidence par l'alcool chlorhydrique à 1/10, ou l'H^2O^2.

Dans les cas positifs, le liquide céphalo-rachidien, ainsi traité, prend une teinte rose pâle, alors que dans les cas négatifs il reste incolore, car à l'état normal le colorant ne passe pas à travers les méninges.

LA STREPTOMYCINOTHERAPIE DES TUBERCULOSES MILIAIRES

A) LA STREPTOMYCINE

Historique du traitement de la tuberculose :

N'oublions pas que la tuberculose est une maladie générale à manifestations locales, et que dans son déterminisme comme dans celui de toute maladie infectieuse, interviennent deux facteurs également importants : le germe agresseur et l'organisme envahi.

Jusqu'à ces toutes dernières années, malgré les progrès de la chimiothérapie, avec les sulfamides, l'avènement des antibiotiques avec la pénicilline, nous ne possédions aucun agent spécifique capable de combattre directement et avec efficacité, le bacille de Koch, agent responsable de l'infection tuberculeuse.

La thérapeutique se bornait à seconder la nature en modifiant le genre de vie du malade, en permettant la cicatrisation spontanée des lésions par la détente du poumon atteint, elle n'était efficace que lorsque l'organisme se prêtait spontanément à ses efforts.

La découverte, en 1944, d'un antibiotique actif contre

ce bacille tuberculeux « in vitro » et « in vivo », sur l'animal inoculé, utilisable en thérapeutique humaine, devait tout naturellement faire naître de très grands espoirs. Dans le cas particulier des tuberculoses miliaires aiguës, cet espoir était d'autant plus grand que le pronostic de cette redoutable affection était jusqu'alors aussi inexorablement fatal que celui de la méningite tuberculeuse. Les thérapeutes étaient jusqu'ici entièrement désarmés.

Decouverte de la streptomycine

Rappelons que la Streptomycine a été extraite par Waksman et ses collaborateurs, Mlle Bugie et Schatz, des cultures d'un champignon « Actinomyces Griseus », qui appartient à la flore microbienne de certains sols.

Les chercheurs de l'Institut d'Expérimentation Agricole de New-Jersey avaient remarqué que la présence des actinomycètes dans le sol fait disparaître tous les autres microbes pathogènes qui s'y rencontrent.

Cette action antibiotique devait conduire à la recherche du processus qui le conditionne. Des efforts multiples ont abouti, après obtention du milieu de culture le plus favorable, après purification et isolement du produit actif, à la préparation de la Streptomycine.

Propriete physiques, chimiques et biologiques

La Streptomycine purifiée se présente sous la forme d'une poudre blanche, très hygroscopique, très soluble dans l'eau, beaucoup plus instable que la pénicilline.

Les tests d'activité « in vitro » et « in vivo » ont montré que cet antibiotique est très polyvalent. Son spectre antibactérien, très étendu, s'étend notamment aux bactéries Gram négatif.

«L'Unité S de WAKSMAN est la quantité nécessaire pour inhiber la multiplication d'une certaine souche de colibacille dans 1 cm3 de bouillon nutritif (gélose). Elle équivaut à un microgramme (1/1.000 de mg) de Streptomycine cristallisée (sulfate ou chlorydrate).

« In vivo », nous savons que la Streptomycine donne des résultats intéressants dans les infections causées par le pneumo-bacille de Friedlander, le cocobacille de Pfeiffer, certaines infections à colibacilles, etc...

L'action la plus intéressante, sans aucun doute, est celle qui s'exerce contre le B.K.

« In vitro », la Streptomycine exerce une action bactériostatique incontestable, entraînant l'arrêt de la croissance du germe sur les milieux nutritifs. Elle peut aussi, à fortes concentrations, avoir une action bactéricide.

D'autres agents chimiothérapiques avaient déjà conduit à des résultats comparables. Par contre, la Streptomycine s'est révélée être, en pratique, le premier agent antibactérien actif contre le bacille de Koch dans la tuberculose expérimentale du cobaye et utilisable en clinique humaine.

MODE D'ACTION

Les observations faites chez des cobayes et des souris

inoculées avec des doses mortelles de bacilles tuberculeux, ont montré que la Streptomycine *peut arrêter* l'évolution de la maladie, même dans de sévères conditions expérimentales. Dans certains cas, même, l'action est encore plus nette : la résolution des lésions tuberculeuses, la fibrose, la calcification apparaissent. Chez les animaux soumis à la Streptomycine et dans 70 % des cas, on peut même assister à une élimination apparente de l'infection : la réaction à la tuberculine devient négative et aucun bacille de Koch ne peut être décelé même par les méthodes les plus sensibles.

Retenons dores et déjà, toutefois, deux points importants :

1) Lorsque le traitement par la Streptomycine est entrepris un certain temps (10 à 12 jours) après l'inoculation, on assiste à une stabilisation et non à une régression des lésions ;

2) Cette action spectaculaire ne s'observe pas dans tous les cas. Il existe des souches bactériennes résistantes à la Streptomycine et ce phénomène sur lequel nous reviendrons nous permet d'expliquer (au moins en partie), certains des échecs de la médication.

Cycle dans l'organisme

Chez l'homme, on administre le médicament par voie générale (intra-musculaire) ou locale (intra-rachidienne, intra-péritonéale, intra-pleurale).

L'étude du cycle de l'antibiotique dans l'organisme revêt une importance hors pair; pour la simple raison

que c'est de sa concentration dans le sang circulant que dépend l'effet thérapeutique.

Absorption

La concentration sanguine n'est pas exactement proportionnelle à la dose injectée, la durée de persistance de l'antibiotique dans le sang varie légèrement suivant les sujets, mais elle n'excède pas 4 à 6 heures, si bien qu'une injection intra-musculaire toutes les 4 à 6 heures assure dans la plupart des cas, une concentration antibiotique suffisante en permanence dans le sang.

Diffusion

La Streptomycine ne franchit pas la barrière méningée quand elle est saine, mais seulement quand elle est altérée.

Elimination

Elle se fait surtout par l'émonctoire rénal à un taux très élevé. C'est surtout de ces propriétés que découlent les données pratiques, intéressantes pour la conduite du traitement, que nous envisagerons plus loin.

D'ores et déjà, deux principes fondamentaux se dégagent du rappel théorique des propriétés générales de la Streptomycine : obligation de pratiquer, d'une part des *cures continues,* puisque l'action de l'antibiotique est essentiellement bactériostatique, et, d'autre part, des *injections fractionnées,* puisque l'élimination est assez rapide.

ACCIDENTS ET INCIDENTS

Les limites de la tolérance à la Streptomycine sont maintenant bien connues. La physionomie des incidents et accidents de la Streptomycinothérapie ne s'est dégagée que lentement de l'ensemble du tableau clinique.

Elle a été bien mise en évidence par les fortes doses employées à tort, au début.

Nous les classerons selon leur degré d'intensité en :

— Malaises légers ;

— Incidents ;

— Accidents.

1. — MALAISES LEGERS :

Ils consistent en vertiges et nausées, fréquemment observés.

2. — INCIDENTS :

Ils comprennent des troubles assez disparates. Parfois, ce sont des *accès fébriles fugaces;*

Des éruptions sont fréquemment observées ; elles sont à types divers : morbiliformes, scarlatiniformes, urticarien, exceptionnellement des érythrodermies.

On a également signalé des *crises gastro-hépatiques* de sensibilisation.

Ces divers incidents paraissent en rapport avec des phénomènes de sensibilisation pour lesquels intervien-

nent peut-être autant les impuretés commerciales que la substance antibiotique elle-mêe. Ils cèdent, en général, à la médication antihistaminique et n'obligent en pratique jamais à interrompre le traitement.

Cependant, M. le Professeur Andrieu (1) a rapporté un cas d'Erythrodermie dont le caractère tenace et dramatique a conduit à prendre cette grave décision.

3. Accidents :

Les *troubles cochléo-vestibulaires.* L'atteinte de la VIII[ème] paire cranienne constitue la seule signature toxique sérieuse.

Les troubles de l'équilibre sont bien connus, ils ne revêtent pas une bien grande gravité, car une compensation effective peut survenir, avec disparition apparente du symptôme. De toutes façons, il persiste des signes évidents d'anomalies neurologiques, sous forme d'une diminution de réponse à la chaleur de l'appareil vestibulaire.

Les troubles de l'ouïe sont la vraie rançon grave, car les surdités que peut déterminer la Streptomycine paraissent définitives.

Ces troubles cochléo-vestibulaires sont décelables précocément, à leurs tous premiers débuts, par les examens spécialisés : les tests d'inexcitabilité vestibulaire, les épreuves audiométriques doivent être systématiquement appliquées.

Les troubles graves sont spécialement le fait des doses élevées, supérieures à 2 grammes « pro die » et des

traîtements prolongés, aussi sont-ils en général évitables. Ils peuvent d'ailleurs régresser en partie dans les mois qui suivent l'arrêt de la thérapeutique.

A côté de l'atteinte du nerf auditif, la possibilité de *névrite optique*, avec menace de cécité a été mentionnée, mais la part du toxique dans la détermination de ces accidents est très discutable. Il s'agit, en effet, le plus souvent, de cas avec participation méningo-encéphalique tuberculeuse, et une arachnoïdite optochiasmatique peut expliquer beaucoup mieux un tel processus.

On a également fait état d'*accidents sanguins* à type de leucopémie avec neutropénie. De tels faits sont très rares et devront être distingués de la banale eosinophilie réactionnelle qui elle est très fréquente et ne comporte aucune signification particulière.

CONDUITE DU TRAITEMENT :

Comme nous l'avons déjà souligné avec insistance, la conduite du traitement est dominée par l'existence possible d'une participation méningée qu'il importe de pouvoir affirmer précocément (avant l'atteinte diencéphalique) car elle détermine d'emblée une attitude thérapeutique particulière.

1. — *Miliaires pulmonaires isolées :*

Elles requêrent simplement un traîtement général par la Streptomycine. Celle-ci est administrée essentiellement par la voie intramusculaîre ; la voie intraveineuse n'est guère employée en raison des phénomènes de

choc qu'elle provoque, les injections sous-cutanées sont douloureuses et la résorption de l'antibiotique est souvent irrégulière.

La Streptomycine, qu'il s'agisse de chlorhydrate ou de sulfate, est présentée dans des flacons de 20 cm3 renfermant 1 gramme du médicament en poudre. (Les flacons sont conservés à une température inférieure à 15 degrés).

On injecte dans le flacon 20 cm3 de sérum physiologique, ce qui fait que 1 cm3 de la solution contient 50.000 unités. Les solutions ainsi préparées doivent être utilisées dans les 24 heures.

Chez les sujets pusillanimes ou lorsque les injections intramusculaires entraînent des phénomènes douloureux, on peut remplacer le sérum physiologique par une solution de novocaïne à 1 pr. 200.

L'emploi doit être absolu de flacons et de seringues individuels, cela afin d'éviter tout danger de contamination interhumaine, dans la mycothérapie en série, toute contribution à la « pathologie par la seringue ».

Par analogie avec ce que l'on sait des thérapeutiques générales par les antibiotiques, on admet que l'activité antibactérienne de la Streptomycine est fonction de sa présence en permanence dans le sang à une concentration suffisante pour inhiber la pousse bactérienne.

Or, si YOUMANS a montré que « in vitro », l'arrêt de multiplication des bacilles tuberculeux nécessite en général 1 microgramme par cm3, KEEFFER estime que chez l'homme, le même effet bactériostatique nécessite

une concentration cinq fois supérieure en moyenne. Ainsi, la base du traîtement résiderait dans la réalisation d'une concentration sanguine moyenne aux alentours de 5 microgrammes par cm3.

En règle générale, on peut admettre que la concentration sanguine est proportionnelle à la dose injectée par la voie parentéale.

C'est ainsi qu'une dose quotidienne de 1 gramme chez un adulte de poids moyen assure un taux sanguin compris entre 5 et 10 U. environ par cm3 de sang, et une dose quotidienne de 1 gr. 50 à 2 gr. permet d'obtenir un taux moyen ocmpris entre 9 et 12 U.

La méthode couramment utilisée consiste en injections intramusculaires de 1 *à* 2 *grammes « pro die ».*

D'autre part, après l'injection intramusculaire, la Streptomycine passe rapidement dans le sang où elle atteint sa concentration maxima 1 à 2 heures après l'injection ; après un intervalle de temps variable (4 à 6 heures), elle quitte le plasma et diffuse dans la plupart des liquides du corps, elle est éliminée par les urines et est en partie résorbée. On admet qu'en 24 heures on peut retrouver dans les urines 50 à 75 % de la dose administrée, d'où obligation, pour maintenir constant le taux antibiotique du sang circulant, de répéter les injections suivant un rythme accéléré.

La durée de persistance de la Streptomycine a une dose suffisante dans le sang est donc relativement courte. Elle varie suivant la dose et surtout suivant les individus. Cependant, aux doses thérapeutiques usuelles

elle persiste dans le sang plus longtemps que la pénicilline.

L'attitude la plus sûre consiste à faire 4 *ou même* 6 *injections à intervalles de* 6 *à* 4 *heures, pour le nycthémère si l'on veut avoir la certitude d'une concentration efficace en permanence dans le sang.*

C'est là une attitude de prudence pleinement justifiée dans le traitement d'affections graves comme les miliaires aigues.

Sous l'influence de certains auteurs américains, la majorité des phtisiologues tendent aujourd'hui à se contenter de deux injections par 24 heures et obtiendraient des résultats comparables.

Par la suite, toujours en application des méthodes générales de thérapeutique par les antibiotiques, il semble qu'il y aurait grand intérêt à recourir au laboratoire pour connaître, d'une part, le taux de la concentration sanguine en antibiotique, et d'autre part, le degré de sensibilité du germe.

Ces deux notions devraient permettre de contrôler de façon rigoureuse, l'efficacité du traitement :

a) Le titrage de l'antibiotique dans le sang pourrait présenter une réelle importance pour le clinicien car, malgré l'administration de doses apparemment convenables, il peut arriver que des variations individuelles de l'élimination fassent tomber, entre deux injections, la concentration de l'antibiotique dans le sang, au-dessous du seuil efficace, pendant un temps plus ou moins

long. Dans ce cas, le milieu serait insuffisant pour inhiber les germes.

Ainsi, le clinicien sera-t-il amené à augmenter les doses ou, si la chose est impossible, à mettre en route un goutte à goutte intraveineux qui aurait l'avantage de procurer une streptomycinemie suffisante, avec des doses totales analogues. Mais, cette méthode n'est pas utilisée en pratique courante, en raison des phénomènes de choc qu'elle est susceptible d'entraîner.

D'autre part, ce dosage du médicament dans le sang pourrait permettre, à l'occasion, d'éviter les excès de médicament, générateurs de phénomènes toxiques, chez les malades qui présentent une légère insuffisance rénale et dont l'élimination médicamenteuse est, de ce fait, beaucoup plus lente.

En pratique, il permettra surtout, à la phase de consolidation du traitement, d'espacer les injections avec les meilleures garanties de sécurité.

b) Quand à la connaissance de la sensibilité du germe, elle devrait conditionner la concentration sanguine du médicament à réaliser, et par conséquent, théoriquement, la dose à administrer.

Malheureusement, il ne semble pas qu'il y ait un parallélisme strict entre la sensibilité du germe mesurée « in vitro », qui est une moyenne grossière, et les résultats « in vivo ». C'est pourquoi M. Mollaret (40) avait érigé en principe l'indication de quintupler (au minimum), la concentration humorale par rapport à l'index de sensibilité. Et surtout, il ne s'agit pas ici du

traitement d'une septicémie à pyogènes pour laquelle on pourrait admettre que l'action bactéricide serait le facteur décisif de la guérison. Il s'agit là d'une des modalités de la maladie tuberculeuse dans laquelle les défenses tissulaires jouent un rôle au moins aussi grand que les agents antibactériens dans la lutte contre le bacille de Koch.

Lorsque le traitement est institué, *la cure doit être continue*, puisque l'action de la Streptomycine est essentiellement bactériostatique, arrêtant la multiplication des germes, probablement par blocage de leur équipement enzymotique, mais ne les détruisant pas.

Nous avons dit plus haut que les phénomènes d'intolérance (céphalées, vomissements), imputables autant aux impuretés qu'à la Streptomycine elle-même, sont en général bénins, cèdent aux antihistaminiques et ne doivent pas conduire à interrompre le traitement.

Par contre, en face des accidents proprement toxiques, la décision peut être plus délicate :

Ils semblent surtout le fait de doses élevées (au moins égales à 2 grammes par jour) et des traitements prolongés.

Plus fréquents chez les sujets âgés que chez les jeunes, le risque fonctionnel : vertiges, surdité, qu'ils impliquent, ne doit pas entrer en ligne de compte pour conduire à interrompre le seul traitement actif contre une affection aussi immédiatement grave qu'une miliaire aigue.

Un excès d'optimisme ne doit pas non plus nous fai-

re interrompre précocément la cure, qui doit se poursuivre pendant une durée moyenne de quatre mois, habituellement suffisante pour obtenir la guérison clinique et le nettoyage radiologique, comme nous le verrons lorsque nous étudirons les résultats du traitement.

2. — *Miliaires pulmonaires associées :*

Alors que l'association de lésions tuberculeuses des voies aériennes supérieures impose un traitement sensiblement identique à celui que nécessitent les miliaires pulmonaires pures, l'existence d'une participation méningée détermine une attitude thérapeutique radicalement différente.

a) *Association d'une pharyngo-laryngite :*

Le traitement général administré par voie parentérale, tel que nous venons de le définir, donne en général des effets rapides et brillants. Cependant, certains auteurs ont pu parfois être amenés à associer une application locale (aérosols) de la Streptomycine en solution (50 milligrammes par cm3), le germe s'étant retranché dans des « repraires anatomiques » qui restent inaccessibles à la pénétration du médicament, pourtant administré à doses convenables dans le milieu sanguin.

b) *Miliaires pulmonaires associées à une méningite :*

1) Il faut obligatoirement associer au traitement général, la voie intrarachidienne, les concentrations antibiotiques réalisées dans le liquide céphalo-rachidien, par la seule voie intramusculaire étant presque toujours insuffisante pour la phase d'attaque.

Sur ce point capital, la majorité des auteurs paraissent actuellement d'accord, car il est établi que la Streptomycine, injectée dans les muscles, diffuse vers le canal rachidien à condition qu'il y ait inflammation méningée, chez le sujet normal cette diffusion étant pour ainsi dire nulle.

Ainsi, serait-il théoriquement possible d'obtenir, après l'injection intra-musculaire d'une dose suffisante (d'ailleurs variable d'un sujet à l'autre), un taux d'antibiotique dans le liquide chépalo-rachidien, égale à la concentration sanguine moyenne. Mais, la diffusion à travers les séreuses est variable et on n'obtient souvent dans ces conditions, qu'une concentration insuffisante dans le liquide céphalo-rachidien.

Certaines précisions ont été fournies à ce sujet par M. Damade (19). Ayant étudié, chez des malades atteints de méningite tuberculeuse, le passage dans le liquide céphalo-rachidien de la Streptomycine injectée par voie intramusculaire, il constate que la concentration maxima dans le liquide, après injecion de 1 gramme, est atteinte 2 heures à 2 h. 1/2 après l'injection, légèrement décalée par rapport au clocher antibiotique dans le sang.

La quantité maximum de Streptomycine dans le liquide céphalo-rachidien, qui varie d'ailleurs suivant les individus et suivant la période de la maladie, oscille entre 8 à 18 microgrammes. Au bout de 12 heures, il ne reste plus que 1 à 2microgrammes de Streptomycine dans le liquide céphalo-rachidien.

Ces résultats montrent bien que les injections intra-

musculaires sont incapables de maintenir, à elles seules, une concentration bactériostatique suffisante dans le liquide céphalo-rachidien. On a donc recours à l'association d'un traitement local au traitement général intramusculaire.

Pour cette voie intrarachidienne, on utilise des solutions plus diluées, renfermant 10.000 à 20.000 unités par cm3 de sérum, administrées par voie lombaire ou sous-occipitale, à la dose de 50 à 100 milligrammes.

A la phase d'attaque du traitement, pendant les 10 ou 15 premiers jours, ces injections sont répétées tous les jours ou tous les deux jours : la pression du liquide céphalo-rachidien est alors anormalement élevée et cette soustraction répétée, associée à la thérapeutique antibiotique locale, entraîne une chûte progressive de la courbe thermique et une amélioration générale et fonctionnelle importante. Au point de vue biologique, le taux des cellules diminue, celui de l'albuminorachie reste le plus souvent en palier ; la courbe de chlorures devient ascendante et c'est ce taux qui va constituer le guide le plus sûr pour la conduite ultérieure du traitement.

On va pouvoir alors espacer les injections intrarachidiennes tous les 3 ou 4 jours, puis tous les 8 jours, en se basant sur les réactions thermiques et les troubles fonctionnels consécutifs à la ponction. Lorsque, dans les cas favorables, vers le deuxième mois, le taux de chlorures sera redevenu normal, on pourra interrompre la Streptomycinothérapie intrarachidienne et on n'aura désormais plus recours à la voie sous-occipitale que

pour contrôler — à la moindre alerte — l'état du liquide céphalo-rachidien.

2) Par contre, *il faut prolonger le traitement général par voie intramusculaire, de façon continue*, pendant au moins 8 mois, au-delà donc de toute guérison clinique et radiologique de la miliaire pulmonaire, car l'étude des résultats nous apprendra que ces malades, même les plus favorables, restent fragiles et que leur avenir est incertain.

L'arrêt du traitement posera donc un problème complexe :

B) Observations

Parmi les miliaires pulmonaires aiguës traitées par la Streptomycine, dans le service de M. le Professeur Tapie, nous avons retenu une douzaine d'observations que nous reproduisons dans cette étude à titre d'exemple. Certaines ont déjà figuré dans des publications du Service, d'autres sont inédites, mais elles ne sauraient, en aucune façon, constituer le bilan statistique des tuberculoses miliaires traitées au Centre de Streptomycine.

I. — MILIAIRES PULMONAIRES SANS PARTICIPATION MÉNINGÉE

CBSERVATION 1. — P... (Henri), 24 ans

Hospitalisé le 28 juin 1948, au Centre de Streptomycinothérapie.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux.

Dans son passé personnel, on relève une otite bilatérale qui a débuté dans l'adolescence et qui l'a fait ultérieurement réformer pour hypoacousie.

En mai 1948, ce sujet accuse une douleur pharyngo-laryngée brusque, avec dysphagie marquée pour les liquides, asthénie et amaigrissement, toux légère sans expectoration. La température ne dépasse pas 38°. Un examen oto-rhino-laryngolgoique pratiqué à Carcassonne, par le Docteur GIROUD, révèle une **granulie pharyngée.**

Examen à l'entrée : malade amaigri et pâle, toux sèche, salivation abondante et dysphagie. Un simple examen à l'abaisse-langue montre de nombreuses granulations du volume d'une grosse tête d'épingle, groupées en bouquet sur le voile et la paroi postérieure du pharynx. Cette éruption s'accompagne de plusieurs adénopathies, dans les régions sous-angulo-maxillaires et latéro-cervicales. L'examen du tractus génital montre, en outre ,une **tuméfaction infiltrée de l'épididyme gauche,** qui fait corps avec le testicule. L'urine ne renferme pas de Bacilles de Koch.

L'examen des crachats est négatif, mais la radiographie systématique donne une **image typique de tuberculose miliaire,** dans les deux champs pulmonaires : à gauche, aspect sablonneux avec nombreux « grains de semoule » dans le lobe supérieur ; à droite, nodules plus confluents en « petits flocons de neige » qui prédominent aussi dans le lobe supérieur.

Examen du fond d'œil : normal.

Réactions sérologiques : négatives.

On institue immédiatement un traitement général par la streptomycine à la dose de 1 gr. 50, puis de 2 grammes par 24 heures. L'amélioration est rapide : en 48 heures, la dysphagie s'atténue, dix jours après le début du traitement on ne retrouve plus de granulations sur le pharynx.

L'examen radiologique pratiqué par le Docteur GIROUD montre une très légère infiltration vélo-palatine au niveau de la base de la luette, ainsi qu'une infiltration discrète des bandes ventriculaires et des aryténoïdes.

L'état général ne tarde pas à s'améliorer ,la température tombe à la normale rapidement. Une radiographie tirée un mois après le début du traitement montre un nettoyage à peu près complet du champ pulmonaire gauche et une amélioration très sensible des lésions micro-nodulaires du poumon droit.

Le traitement est poursuivi sans arrêt pendant **plus de deux mois,** pour atteindre une dose totale de 78 grs 300 de streptomycine.

Lorsque le sujet quitte l'hôpital, on peut le considérer comme guéri. Une troisième radiographie ne montre que quelques cicatrices micronodulaires et une tramite fibreuse discrète. Le malade, qui a repris plus de 7 kilogs, n'accuse plus aucun trouble fonctionnel.

Revu à la consultation en avril 1949, son état général est satisfaisant. L'examen clinique est négatif, la radiographie pulmonaire normale, le sujet cliniquement guéri a repris un travail modéré.

En résumé : **Miliaire pulmonaire sans participation méningée, associée à une maladie d'Isambert, et à une localisation épididymaire.**

Guérison complète par la streptomycine, larynx nettoyé, guérison pulmonaire clinique et radiologique, bon état général.

II. — MILIAIRES ASSOCIEES A UNE MENINGITE

a) Méningite cliniquement patente d'emblée

OBSERVATION 2. — D... (Josette), 19 ans, ouvrière couturière

Hospitalisée le 5 décembre 1948 au Centre de Streptomycinothérapie.

Elle nous a été adressée par le Docteur DUFETELLE, de Castres.

Rien à signaler parmi ses antécédents familiaux et personnels.

Cette jeune fille travaillait dans un atelier où plusieurs de ses camarades ont été fatiguées, obligées de cesser le travail par périodes. Elle-même présentait depuis plusieurs mois une asthénie et un amaigrissement de 4 ou 5 kilogs qui l'ont obligée, le 24 novembre, à cesser son activité et à s'aliter.

Le médecin traitant constate l'installation d'un syndrome méningé avec céphalées fronto-occipitales, rachialgies, raideur de la nuque, vomissements, constipation. Il ne décèle toutefois aucun phénomène d'ordre neurologique. La température, irrégulière, oscille entre 38° et 39°.

Le 8 décembre, le Docteur DUFETELLE pratique une ponction lombaire qui ramène un liquide hypertendu et clair, grosse réaction lymphocytaire, glycorachie faible, mais le taux des chlorures est normal. Le laboratoire trouve des bacilles de Koch à l'examen direct du culot de centrifugation.

A l'examen du fond d'œil : léger flou papillaire à droite, mais pas de tubercules choroïdiens.

On ne tire pas de cliché pulmonaire et cette malade nous est adressée avec le diagnostic de méningite bacillaire.

Examen à l'entrée : Nous trouvons une malade amaigrie, dont la température est élevée (39°).

Elle présente une attitude en chien de fusil, de la photophobie, de l'obnubilation, de la raideur de la nuque. On met en évidence un signe de Kernig et de Brudzinski. Pas de troubles neurologiques purs ni de signes en foyer.

Le liquide céphalo-rachidien renferme :

300 lymphocytes,
0 gr. 80 d'albumine,
7 gr. 12. de chlorures.

Des bacilles tuberculeux sont mis en évidence par l'examen direct et par culture sur milieu de Loewenstein.

Le fond de l'œil montre des papilles à bords flous.

Devant ce tableau typique de méningite tuberculeuse, on met en œuvre, dès le 10 décembre, un traitement par la streptomycine. L'antibiotique est administré par voie intra-musculaire à la dose de 2 gr. par jour en 6 injections, à laquelle on joint des injections par voie atlo-occipitales de 0 gr. 05, d'abord quotidiennes, puis de plus en plus espacées.

Peu de temps après le début du traitement, on tire une radiographie pulmonaire, qui montre une image de granulie diffuse.

Dès lors, l'évolution de la maladie se présente de la façon suivante :

— du 29 décembre au 13 janvier 1949 :

Persistance des céphalées et de l'obnubilation. Vomissements après chaque injection atlo-occipitale. Du point de vue liquidien, la chute des chlorures à 6 gr. 55 fait penser à un blocage possible, tandis que le taux d'albumine atteint 4 gr.

Le fond de l'œil présente un œdème papillaire plus marqué à droite.

— du 13 janvier au 5 février :

Aggravation très nette des signes fonctionnels, de l'état général (la température demeure élevée) et du fond de l'œil, qui montre une stase papillaire avec un exsudat et une hémorragie en strie du côté droit, de l'œdème papillaire du côté gauche.

Devant cette aggravation du fond de l'œil, on pense à un blocage ventriculaire et on réalise des ponctions sphénoïdales les 5, 8 et 16 février.

— le 23 février :

Les céphalées semblent s'atténuer, mais il y a persistance de l'obnubilation, entrecoupée de délire.

L'amaigrissement est toujours net, la température oscille entre 37 et 38° 5.

A l'examen du fond d'œil : stase papillaire bi-latérale avec hémorragie.

Devant l'absence d'amélioration du fond d'œil, on décide d'interrompre la streptomycine administrée par voie rachidienne.

— du 28 février au 23 mars :

Disparition presque totale des céphalées.

Le fond d'œil montre toujours l'existence d'une stase papillaire bilatérale, mais il n'y a plus d'hémorragie.

— le 25 mars :

Une nouvelle ponction atlo-occipitale sous nesdonal, retire un liquide renfermant :

39 lymphocytes,
0 gr. 80 d'albumine,
7 gr. 30 de chlorure.

Aucun B. K. n'est mis en évidence par l'examen direct ni par la culture sur milieu de Loewenstein.

— le 5 avril :

Le fond d'œil, presque normal, ne présente qu'un léger flou laires un peu flous.

— du 5 avril au 23 avril :
Amélioration, puis disparition des signes fonctionnels, amélioration du syndrome liquidien.

Le fond d'œil, presqu enormal, ne présente qu'un léger flou à droite.

Toutefois, il faut signaler la persistance de l'amaigrissement qui frise la véritable amyotrophie (36 kg. 200).

— A partir du 23 avril :

La malade entre en convalescence. Le cliché pulmonaire du 29 montre un nettoyage très net de la miliaire qui, jusque-là, ne semblait pas évoluer.

L'augmentation pondérale est constante (4 kg. en un mois).

L'apyrexie s'établit et persiste.

Disparition de tous signes fonctionnels. Le fond d'œil est normal. La radiographie pulmonaire est normale (effacement complet).

La streptomycine par voie générale est poursuivie à raison de 2 gr. par jour jusqu'au 18 mai, puis à raison de 1 gr. 50 à partir du 15 mai.

Actuellement, cette malade dont l'état est très satisfaisant est en bonne voie de « guérison ».

OBSERVATION 3. — P... (Léa), 18 ans, surveillante d'enfants

Nous a été adressée, le 7 juillet 1948, par le Dr PROUZET.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux et personnels.

Depuis un mois et demi environ, la malade présente de la fatigue, de l'anorexie et des céphalées, mais elle continue tout de même d'assurer son service.

La céphalée augmente peu à peu, surtout frontale. L'inappétence et l'asthénie s'accentuent ; elle présente des sueurs nocturnes. Apparition de vomissements alimentaires, constants après les repas.

La malade n'a jamais pris sa température, mais devant ce mauvais état persistant, un examen radiologique est pratiqué par le Docteur PROUZET, le 5 juillet 1948. Il révèle, dans l'étendue des deux champs pulmonaires, **un semis de taches miliaires**, d'assez forte densité, à contours nets.

Elle est alors hospitalisée au Centre de Streptomycinothérapie.

L'examen nous montre un état général sérieusement atteint avec 39°, cyanose et langue sèche. **Syndrome méningé.**

La ponction lombaire retire un liquide clair, hypertendu et contenant :

92 lymphocytes,
0 gr. 80 d'albumine,
7 gr. 16 de chlorures.

Absence de B. K. visibles à l'examen direct.

Devant ce syndrome méningo-encéphalique clinique au cours d'une miliaire aiguë, on institue immédiatement un traitement par la streptomycine à raison de 2 gr. par jour, par voie intra-musculaire et 0 gr. 05 en injection rachidienne.

Le 21 juillet 1948, le fond d'œil est normal et le poids de 40 kg. 800.

Par la suite, l'état général et liquidien s'améliorent. Un cliché de contrôle montre le début d'un nettoyage radiologique qui se précise sur un nouveau film tiré le 12 août. Courant septembre, le poids et de 42 kg. 800 et le fond d'œil révèle l'existence de **tubercules choroïdiens cicatrisés**, les papilles sont normales.

Courant novembre, on note une reprise de la fièvre. Le liquide céphalo-rachidien vérifié nous montre :

150 lymphocytes,
6 gr. 75 de chlorures.

A l'examen du fond de l'œil : flou papillaire du côté gauche.

Dès lors, malgré la reprise du traitement local, les signes méningés s'accentuent, l'état général décline, les signes oculaires progressent. Un état marastique apparaît : torpeur et céphalées s'accentuent, entrecoupées de vomissements.

Le 21 février 1949, on fait un essai de traitement par voie sphénoïdale,

Le 4 mars, incontinence d'urine,

Le 8 mars, coma,

Le 9 mars : mort.

La malade a reçu au total : 378 grammes de streptomycine en 8 mois.

En résumé : **Miliaire tuberculeuse aiguë avec déterminations pulmonaires et encéphaliques ayant évolué vers la mort, malgré une thérapeutique générale et intrarachidienne intense et prolongée. Les signes pulmonaires cliniques et radiologiques se sont amendés mais la constatation d'un œdème papillaire et de signes diencéphaliques graves, a traduit l'évolution d'un blocage de la base, mettant le foyer meningo-encéphalique au-dessus des possibilités de la thérapeutique.**

OBSERVATION 4. — B... (Jésus), âgé de 20 ans, boulanger

Adressé au Service le 10 janvier 1949, par le Dr DARDENNE

Du point de vue de ses antécédents familiaux et personnels, nous devons signaler que ce sujet a toujours vécu dans un milieu de bacillaires et qu'il a présenté une pleurésie séro-fibrineuse à deux reprises, au cours de l'année 1948.

A la suite de la deuxième pleurésie, une radiographie tirée

au mois de novembre 1948 montre une image réticulaire, qui, étant donné le bon état général du malade fut considérée comme une image de fibrose cicatricielle.

Mais, au début du mois de janvier 1949, le malade présente de l'asthénie, une légère température vespérale, ainsi qu'une rétention d'urine discrète. Puis, apparaissent des céphalées tenaces.

Devant l'accentuation de ces signes, le médecin traitant soupçonne une méningite bacillaire et adresse le malade au Centre de Streptomycinothérapie où il est hospitalisé le 10 janvier.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un sujet dont l'état général est altéré ,avec une température de 39° et qui présente une raideur de la nuque discrète. Il n'y a pas d'omnubilation.

La ponction lombaire retire un liquide manifestement pathologique :

350 lymphocytes,
1 gr. 50 d'albumine,
6 gr. 78 de chlorures,
0 gr. 35 de glucose.

Présence de B. K. à l'examen direct et après culture sur milieu de Loewenstein.

Un cliché pulmonaire montre des images granulo-réticulées. La cuti-réaction est assez fortement positive.

La Streptomycine est alors administrée par voie générale et par voie rachidienne.

Le 20 janvier, on pratique un examen Oto-Rhino-Laryngologique car le malade souffre de la gorge.

On découvre de la sorte une bacillose pharyngo-laryngée larvée : voile et piliers antérieurs légèrement infiltrés. Epiglotte normale. Cordes vocales et aryténoïde infiltrés et tremblottants.

Le 26 janvier, le pharynx est absolument normal, les cordes vocales sont légèrement infiltrées, ainsi que l'aryténoïde gauche. L'amélioration est nette par rapport au premier examen.

D'autre part, l'évolution est excellente. La température baisse très lentement, mais de façon régulière. L'état général n'est pas très altéré. Un cliché pratiqué au mois de mars accuse un début très net de nettoyage radiologique.

Les céphalées persistent, mais les signes liquidiens s'améliorent. Le cliché tiré durant le mois d'avril montre un effacement total des images pathologiques.

Fin mai : le liquide céphalo-rachidien est encore perturbé. Le traitement se poursuit.

b) Méningite cliniquement typique apparue au cours du traitement

OBSERVATION 5. — S... (Marcelin) - âgé de 27 ans
fonctionnaire dans la police

Entre dans le Service le 3 décembre 1947, venant de l'Hôpital de Carcsasonne.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux et personnels.

Le 6 octobre 1947, alors qu'il peignait une voiture, au pistolet, S... est pris de céphalées puis de petits frissons répétés. Sa température s'élève à 39°. Devant la persistance de cette dernière, on pratique un séro-diagnostic pour les infections typho, para-typhiques et la brucellose. Tous ces examens se révèlent négatifs.

Le malade toussant, on pratique une bacilloscopie qui est négative. Depuis le début de sa maladie, la température est oscillante entre 38 et 39° 5.

La toux va en s'accentuant, pénible, quinteuse, ramenant une expectoration épaisse, verdâtre.

C'est devant ce symptôme, auquel s'ajoute bientôt l'apparition d'une dyspnée, qu'on pratique un examen radiographique qui montre la présence de **granulations miliaires dans les deux champs pulmonaires.**

Le malade entre le 20 novembre à l'Hôpital de Carcassonne, qui le dirige sur le Centre de Streptomycinothérapie où il est hospitalisé le 3 décembre avec le diagnostic de granulie.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un sujet abattu, couvert de sueurs, légèrement dyspnéique, mais non cyanosé.

La température oscille entre 38° le matin et 39° 5 le soir. Le pouls est bien frappé à 120. La toux fréquente et grasse ramène une expectoration épaisse, adhérente au vase, blanchâtre et inodore. L'examen pulmonaire révèle seulement quelques râles sybillants de bronchite .La radiographie se révèle semblable au cliché antérieur.

Il ne'xiste aucun signe d'irritation méningo-encéphalique, ni céphalées, ni vomissements, ni signe de Kernig, la lucidité est parfaite, le fond d'œil est normal.

On porte donc le diagnostic de miliaire tuberculeuse sans participation méningée et on juge inutile de procéder, pour le moment, à une vérification du liquide céphalo-rachidien.

On institue sur-le-champ un traitement par le streptomycine (2 gr. par jour en 8 injections intra-musculaires de 0 gr. 250 chacune).

Le malade est ainsi soumis à deux cures, la première de 40 gr. et la deuxième de 9 gr. 750. Il reçoit en outre de la vitamine A.

L'état général est légèrement amélioré par la première cure, à la fin de laquelle la température est réduite à un léger fébricule, mais les clichés demeurent inchangés.

Le 4 janvier, une nouvelle poussée d'aggravation fait entreprendre la deuxième cure. Le fond de l'œil est toujours normal (7 janvier) et pourtant la température se rallume, l'état général décline. A l'apparition de confusion s'ajoutent bientôt des troubles sphinctériens, de la céphalée, des signes méningés. Le malade, en proie à un syndrome méningo-encéphalique grave est repris mourant par sa famille, le 13 janvier 1948.

En résumé : **Miliaire pulmonaire aiguë, évoluant depuis deux mois, traitée par la seule voie générale, en l'absence de tout signe clinique ou ophtalmologique, évoquant la participation émningée. Traitement de courte durée ayant entrainé une amélioration clinique minime, mais il y a persistance de l'image radiologique.**

Rechute au bout d'un mois, méningo-encéphalite terminale.

OBSERVATION 6. — S... L., âgé de 15 ans

Hospitalisé le 7 janvier 1948 au Centre de Streptomycinothérapie.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux et personnels.

Fin novembre 1948, S... se sentant malade s'alite. Température à 40°. L'état général s'altère. Une radiographie pratiquée à l'Hôpital de Carcassonne, le 2 janvier, montre un essaimage **d'images micronodulaires** caractéristiques sur les deux champs pulmonaires. Le malade nous est alors adressé avec le diagnostic de granulie.

L'examen pratiqué à l'entrée montre un état général très atteint avec amaigrissement (poids : 32 kg.), asthénie ,inappétence relative.

Du point de vue des signes fonctionnels : dyspnée intense, lombalgies, toux incessante, secouant le malade et s'accompagnant d'expectoration.

L'examen physique ne révèle rien de particulier. Pas de splénomégalie, pas de troubles nerveux.

Dès le 8 janvier, un traitement à la streptomycine est institué par voie intra-musculaire : 1 gr. par jour, à raison d'une injection toutes les 4 heures. L'administration d'une potion à l'héroïne calme la toux et la dyspnée s'atténue sous l'action de solucamphre (2 ampoules par jour) associé à la digitaline (V gouttes).

Ce traitement symptomatique est poursuivi pendant une dizaine de jours.

La fièvre, très irrégulière, se maintient entre 39 et 40°, pendant une semaine, puis elle diminue aux alentours de 38°-39° et cela durant une quinzaine de jours.

Interruption du traitement le 19 janvier. Le malade a reçu 15 gr. 175 de streptomycine.

Cela n'empêche pas la température de continuer à descendre. Pendant deux semaines environ, elle se maintient entre 37° 5 et 38° 5.

Le 31 décembre, on fait une radiographie qui ne montre aucune amélioration. Dès le 5 février, cependant, le traitement a été repris par voie parentérale, et, dans les mêmes conditions que précédemment.

Dès le 15 février, le malade est apyrétique. Mais la chute de la température contraste avec l'amaigrissement qui, lui aussi, s'opère régulièrement (42 kg. à l'entrée, 41 kg. 700 le 26 janvier, 39 kg. 900 le 12 février).

Le 21 février, le malade présente une **hématurie** avec recrudescence des lombalgies du côté gauche.

On cesse la streptomycine le 25 février et l'arrêt de l'hématurie semble coïncider avec ce jour.

Le lendemain, un nouveau film révèle la constitution d'un pneumothorax spontané, du côté gauche(poumon parfaitement collabé). Au niveau de la plage pulmonaire droite, le granité est beaucoup plus fin que sur les clichés précédents. L'effacement radiographique est amorcé. Il semble résider

bien davantage dans la diminution du volume des granulations que dans la raréfaction de leur nombre.

Le malade qui était absolument apyrétique, depuis le 15 février, se maintient à une température normale, jusqu'au 1er mars, jour où la fièvre réapparait. Abandonnant l'allure irrégulière qu'elle avait jusqu'ici, elle devient oscillante, et se maintiendra ainsi (entre 37° 2 et 38° 5, avec parfois clochers à 39°) jusqu'à la fin.

La courbe pondérale ne cesse de baisser (38 kg. 100, le 26 février, 36 kg. 270 le 11 mars).

Douze jours après que la fièvre se soit rallumée, une **méningite** se déclare brusquement le 12 mars (céphalée, raideur de la nuque et signe de Kernig, pas de photophobie).

La ponction lombaire ne permet aucune hésitation :

Cellules	+ de 50 par mm3
Albumine	3 grammes pr mille
Chlorures	6 grammes pr mille

Pas de bacilles de Koch visibles à l'examen direct.

Le lendemain, une nouvelle radiographie ne montre aucun changement. En présence de cette complication méningée, la streptomycine, qui avait été reprise par voie parentérale, à partir du 10 mars est également administrée par voie lombaire (une injection de 0 gr. 05 tous les 3 ou 4 jours).

Dès le 16 mars, l'apparition d'un « blocage » conduit à utiliser la voie atlo-occipitale.

Les signes liquidiens, fréquemment vérifiés, gardent leurs caractères pathologiques, malgré de légères variations.

L'évolution de la méningite ne peut être enrayée, et elle se termine par le décès du malade, absolument cachectique.

Le malade a reçu au total : 90 gr. de streptomycine en trois mois.

En résumé : **Miliaire pulmonaire aiguë associée à une tuberculose rénale et traitée par la seule voie générale, en l'absence de signes cliniques encéphalo-méningés.**

Découverte radiologique d'un pneumothorax spontané.

Amélioration pulmonaire clinique et radiologique.

Interruption prématurée du traitement.

Rechute et apparition d'une méningo-encéphalite terminale.

c) Participation méningée dépistée précocement grâce à la constatation de signes de diffusion : tubercules choroïdiens

OBSERVATION 7. — B... (Italo), âgé de 15 ans
apprenti forgeron

Entre dans le service le 21 avril 1948, venant de l'Hôpital de Montauban.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux et personnels, en dehors d'une paralysie faciale « a frigore » apparue brutalement un an auparavant, le 13 juillet 1947, et pour laquelle il fut hospitalisé dans le Service du Professeur RISER. A cette époque, le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction atlo-occipitale était normal :

Cellules : 0,3
Benjoin et B. W. : négatifs.

A la fin du mois de mars 1948, alors qu'il était en parfaite santé, B... accuse une inappétence légère et une asthénie progressive, il maigrit, sa température monte progressivement jusqu'à 40°. Le 15 avril, il est hospitalisé à Montauban ; la fièvre persistante, un pouls dissocié, des alternatives de diarrhée et de constipation ont fait penser a une dothienentérie, mais une hémoculture et deux séro-diganostics successifs se révèlent négatifs. Le 20 avril, on tire une radiographie pulmonaire qui montre un **semis granulique homogène, occupant** la totalité des deux champs pulmonaires. Le malade est alors dirigé sur le Centre de Streptomycinothérapie.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un sujet pâle, amaigri, légèrement dyspnéique, mais non cyanosé. La température est à 39° 8. Son pouls, bien frappé, à 90. L'examen viscéral ne révèle rien de particulier en dehors de quelques râles sybillants diffus à l'auscultation des deux champs pulmonaires. Il n'existe, en particulier, **aucun signe neurologique en foyer ni aucun symptôme d'irritation méningée.** La nuque est souple, il n'y a pas de signe de Kernig, le sujet est parfaitement lucide, il ne présente ni céphalées, ni vomissements. On porte le diagnostic de miliaire tuberculeuse, sans méningite, et on juge inutile de pratiquer, pour le moment, une ponction lombaire.

Un traitement par la streptomycine (1 gr. 50 par jour en 6 injections intra-musculaires) est immédiatement institué.

La température continue à dessiner de grandes oscillations entre 38° 2 et 40°. Le 30 avril, l'examen du fond de l'œil, pra-

tiqué par le Docteur GARIPUY, montre des papilles normales, mais il existe dans l'œil gauche **plusieurs tubercules choroïdiens** qui, en raison de leur situation périphérique, avaient échappé à un premier examen.

Devant ce signe de dissémination, on ne diffère plus l'exploration rachidienne : le 1er mai, la ponction lombaire ramène un liquide clair, légèrement hypertendu et dont l'examen donne les résultats suivants :

Cellules	30
Albumine	0,60
Chlorures	6,80

Absence de bacilles acido-alcoolo-résistants, à l'examen direct. L'atteinte méningée étant indiscutable, on associe immédaitement la streptomycine intra-rachidienne au traitement déjà mis en œuvre.

Le 5 juillet, l'examen montre :

6 cellules,
1 gr. 60 d'albumine,
7 gr. 01 de chlorures.

On interrompt les ponctions et on poursuit les injections intra-musculaires jusqu'au 10 décembre.

Après 7 mois 1/2 de traitement, le sujet a reçu au total : 331 gr. de streptomycine. Les radiographies en série montrent un nettoyage progressif de la miliaire pulmonaire ; le fond de l'œil est normal :les tubercules choroïdiens sont parfaitement cicatrisés ; la température est normale depuis deux mois ; le poids augmente de 16 kg. Le sujet quitte le service le 20 décembre, cliniquement guéri.

Il revient régulièrement à la consultation. Revu en mai 49, son état général est excellent, l'examen clinique entièrement négatif. A la radiographie : poumon normal.

En résumé : **Miliaire s'accompagnant de méningite tuberculeuse soupçonnée uniquement par la constatation de tubercules choroïdiens et confirmée par les résultats de la ponction lombaire, en l'absence de tout signe clinique d'atteinte méningo-encéphalique. Guérison « actuelle » et peut-être définitive.**

OBSERVATION 8. — B... (Michèle), âgée de 15 ans

Est adressée le 24 août 1948 au Centre de Streptomycinothérapie par le Docteur PECH, de Montauban.

Rien à signaler dans ses antécédents personnels et familiaux.

Au début du mois de juillet, après avoir passé son certificat d'études, cette fillette présente un syndrome d'imprégnation tuberculeuse à type de typho-bacillose : asthénie, amaigrissement, état subfébrile, dyspnée au moindre effort. Au bout d'une quinzaine de jours, la température retombe, mais l'enfant reste inquiète, insomnique; la dyspnée est encore marquée ; le 2 3août ,une radiographie pulmonaire montre une **miliaire bilatérale diffuse** à granulations irrégulières, plus volumineuses et plus denses dans les régions parahilaires.

Quand on l'examine, le 24 août, son état général est médiocre : pâle, très amaigrie, très dyspnéique, elle présente une photophobie nette; légèrement obnubilée, elle accuse des céphalées, mais pas de raideur de la nuque.

On institue sans retard un traitement général par la streptomycine (1 gr. par jour) et on pratique une ponction lombaire exploratrice qui donne issue à un liquide normal :

Albumine	0,30
Cellules	2,2
Chlorures	7,08

Pas de B. K. à l'examen direct.

Devant la persistance des signes cliniques, deux nouvelles vérifications sont faites, le 31 août et le 3 septembre. Elles montrent une réaction albumino-cytologique nette que l'on peut mettre sur le compte de la première ponction, mais un taux de chlorures qui reste normal.

L'examen du fond d'œil, pratiqué par le Docteur GARIPUY, met en évidence des **tubercules choroïdiens**, disséminés au nivea ude l'œil droit. En raison des signes méningés cliniques et des résultats de l'examen ophtalmologique, on considère cette malade comme atteinte de miliaire avec participation encéphalique probable et on décide de la traiter d'abord comme s'il s'agissait d'une méningite déclarée.

Très bien tolérées, les ponctions sous-occipitales sont interrompues le 20 octobre, le traitement général est poursuivi jusqu'au 30 janvier.

Après une dose totale de 160 gr., la malade est restée apyrétique pendant 4 mois ; son poids a augmenté de 4 kilogs ; les signes cliniques, radiologiques et ophtalmologiques ont totalement régressé. Un traitement d'une durée de 5 mois

nous a paru suffisant pour juguler la miliaire et cette menace de localisation encéphalo-méningée, dont le liquide céphalo-rachidien ne nous a pas fourni la preuve rigoureuse.

En résumé : **Miliaire pulmonaire tuberculeuse aiguë, présentant un léger signe d'irritation méningée.**

Liquide céphalo-rachidien semblant normal.

Mais la constatation de tuberculose choroïdienne associée aux signes méningés cliniques, conduit à associer la voie intra-rachidienne à la Streptomycinothérapie générale.

Amélioration remarquable, guérison clinique actuelle.

d) **Participation méningée méconnue**

OBSERVATION 9. — A.. (Jacques), 21 ans

Nous a été adressé le 28 octobre 1948 par le docteur SARRAMEJEAN, de Saint-Sylvestre (L.-et-G.).

Rien à signaler dans ses antécédents personnels et familiaux.

Depuis le mois de mars 1948, il présente un état subfébrile avec céphalées, asthénie, était sabural des voies digestives supérieures et diarrhée. Un séro-diagnostic pour la fièvre typhoïde est négatif.

En juin, apparaît une toux sèche et une expectoration muco-purulente, peu fréquente mais dans laquelle on met en évidence quelques bacilles de Koch. Une radiographie pulmonaire pratiquée à cette époque montre une **miliaire diffuse** dans les deux champs pulmonaires.

Le docteur SARREMEJAN note, de plus, des **céphalées** et une **raideur de la nuque** sans signe de Kernig.

A partir du 23 juin, le malade est traité en clinique par la Streptomycinothérapie intra-musculaire ; on assiste au nettoyage rapide de l'image radiologique ; les signes cliniques s'atténuent, mais, à la fin d'août, une céphalée marquée, des vomissements, un signe de Kernig apparaissent ; l'examen du fond d'œil montre alors des tubercules choroïdiens. Comme la famille du malade s'oppose à toute ponction lombaire, on porte alors la dose quotidienne de 1 gr. à 2 gr. Les signes cliniques rétrocèdent. Le 28 septembre, le malade entre dans le Service pour un bilan en vue de juger de l'opportunité de l'arrêt du traitement. Il a reçu, dans l'espace de quatre mois et exclusivement par la voie intra-musculaire, une dose totale de 190 grammes.

Nous nous trouvons en présence d'un sujet robuste, apyrétique et qui n'accuse aucun signe fonctionnel : ni céphalée, ni vomissements, ni dyspnée. L'examen objectif est entièrement négatif en dehors d'une diplopie et d'un léger syndrome labyrinthique.

En raison des signes cliniques d'ordre méningé antérieurement présentés par le sujet et des tubercules choroïdiens trouvés à l'examen du fond d'œil, on juge absolument indispensable de pratiquer une vérification liquidienne par ponction atlo-occipitale : la pression paraît normale, mais les constantes cyto-chimiques du liquide sont nettement perturbées :

Albumine	2
Cellules	58
Chlorures	6,70

On décide alors de poursuivre encore pendant trois mois les injections intra-musculaires de Streptomycine.

En résumé :

Apparition, au cours d'une miliaire tuberculeuse, de signes méningés cliniquement évocateurs ; traité comme une miliaire pulmonaire isolée, son état s'est indiscutablement amélioré, au double point de vue clinique et radiologique et cependant 4 mois après le début du traitement, une ponction lombaire de contrôle a montré un liquide encore très perturbé, apportant ainsi la preuve de la participation des méninges à cette miliaire tuberculeuse et du danger qu'il y aurait à interrompre prématurément le traitement.

OBSERVATION 10. — L... (André), âgé de 34 ans, cultivateur.

Entré dans le service le 19 mai 1949, venant de l'hôpital d'Auch.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux et personnels, en dehors du décès d'un beau-frère tuberculeux et du fait que notre malade a présenté, en 1943, un mal de Pott dorso-lombaire qui lui a laissé une gibbosité.

En février 1949, à la suite d'une « grippe », L... présente de l'amaigrissement, de l'asthénie et une température légère.

Au bout de 2 mois, on tire une radiographie pulmonaire qui montre un **semis homogène de fines granulations**, sur la totalité des deux champs pulmonaires.

Le malade est hospitalisé à Auch.

Il reçoit 40 gr. de Streptomycine intra-musculaire. L'image

radiologique se nettoie, le malade reprend du poids et quitte l'hôpital au bout de 35 jours. Mais il présente déjà des céphalées.

Dès son retour chez lui, les **céphalées** deviennent de plus en plus intenses et rapidement apparaissent de la **diplopie**, un ptosis de la paupière gauche, des vomissements (passagers) et enfin de l'agitation et de la confusion.

Le malade est ramené à l'hôpital d'Auch, qui le dirige sur le Centre de Streptomycinothérapie.

Quand nous l'examinons, le 19 mai, son état général est extrêmement grave. Il présente un syndrome confusionnel avec obnubilation, de la photophobie, ainsi qu'un certain degré de raideur de la nuque. On note, en outre, du strabisme. De la rétention d'urine complète le tableau.

On institue, sur-le-champ, un traitement général par la Streptomycine (1 gr. 50 par jour), auquel on associe la voie atlo-occipitale (1 injection quotidienne de 0 gr. 05).

Dans les jours qui suivent, nous complétons l'examen par :

— une radiographie pulmonaire qui confirme l'effacement radiologique ;

— un examen du liquide céphalo-rachidien qui se révèle perturbé :

Cellules	193
Albumine	2
Chlorures	5,40

Pas de B. K. à l'examen direct, mais culture sur Lœwenstein positive.

Le fond d'œil, examiné par le docteur GARIPUY, est normal. La température baisse progressivement en une semaine, jusqu'à la normale. Trois jours après, le malade meurt dans le coma.

En résumé : **Miliaire pulmonaire aiguë, traitée par la seule voie générale et pendant 35 jours seulement, malgré des symptômes cliniques très évocateurs d'une atteinte encéphalique.**

Mort rapide dans le coma, malgré la reprise du traitement général et l'association de la voie rachidienne.

C) Résultats.

Conséquences thérapeutiques et pronostiques

I. — Le pronostic immédiat.

a) Il est bon, dans les cas de miliaire pulmonaire isolée (qu'il s'agisse des formes typiques ou des formes radiologiquement atypiques dont nous avons déjà parlé) ou associées à une atteinte laryngée.

1) Au cours de la miliaire pulmonaire pure, les résultats immédiats paraissent extrêmement brillants.

Il suffit généralement de quatre mois et, même dans les cas favorables, de 2 à 3 mois, pour assister, sous l'action du traitement, à la disparition des signes cliniques, radiologiques et biologiques.

1° *Les signes cliniques* s'amendent en quelques semaines :

Très vite, les malades accusent une amélioration fonctionnelle. On observe un apaisement de la dyspnée d'une rapidité surprenante. En deux ou trois jours, la gêne respiratoire commence à s'atténuer, apportant au malade un profond bien-être et la cyanose disparaît.

L'état général se transforme :

L'apyrexie s'installe en 4 à 8 jours. Rares sont les cas où la fièvre dure quelques semaines. Une fois installée, l'apyrexie est franche et la courbe thermique ne présente pas d'irrégularités.

La *reprise de poids* n'est pas toujours immédiate,

quelquefois même, au début, le traitement semble pouvoir provoquer un amaigrissement, mais en quelques semaines on assiste à une augmentation pondérale, régulière et rapide, qui se poursuit après la fin du traitement.

La *disparition de l'anorexie et de l'asthénie* est rapide. *Les règles réapparaissent* au bout de deux ou trois mois chez la femme.

2° *L'éclaircissement des signes radiologiques* est le fait le plus constant et le plus remraquable.

On ne tarde pas à constater que cet « effacement » tient davantage à une diminuion de la taille des granulaions micro-nodulaires qu'à une diminution de leur nombre. Les granulations s'amenuisent de plus en plus, pour finir par disparaître. Au moment où les grains s'effacent, le cliché présente un aspect finement réticulé.

Enfin, le « nettoyage radiologique » est total.

Il arrive que la régression de la miliaire ne s'effectue pas avec régularité, subissant une aggravation temporaire au cours du traitement.

Cette amélioration radiologique devient appréciable au bout de 3 à 4 semaines en moyenne, l'effacement « total » demandant 2 à 4 mois.

L'effet de la Streptomycine sur les lésions où qu'elles siègent, est un fait remarquable. C'est ainsi que les granulations choroïdiennes qui, malgré leur signification péjorative, peuvent s'observer dans les formes curables

que nous envisageons actuellement, se cicatrisent en 15 jours à 2 mois.

Seules, les petites taches rosées ou jaunâtres sont susceptibles de disparaître sans laisser de traces. Les tubercules non centrés par une tache blanche prennent des limites plus nettes et rapetissent. Des pigments noirs apparaissent à la périphérie et même au centre de la lésion.

3° *Du point de vue bactériologique.*

Les travaux de M. Etienne BERNARD ont montré que, sous l'influence du traitement, l'expectoration se tarit et que les bacilles en disparaissent rapidement. Ils ont montré, d'autre part, que la guérison de la tuberculose miliaire supprime le plus souvent la dépression initiale de la sensibilité tuberculinique.

2) Les formes atypiques de miliaires pulmonaires, dont les images radiologiques sont nodulaires ou trabéculo-nodulaires et qui se situent sur les confins du cadre nosologique de l'affection, présentent, sous l'action de l'antibiotique, une évolution identique à celle que nous venons de voir.

Nous avons déjà signalé la réversibilité possible, avant leur disparition, des images nodulaires en images miliaires.

Ajoutons que le pronostic global de ces formes est meilleur, du fait que l'abondance de la diffusion y est moindre. Lorsqu'elle existe, on ne décèle souvent qu'une seule localisation à distance, les tubercules de Bouchut sont rares et les méningites peu fréquentes.

Il est, du reste, aisé de comprendre que, seules, ont pu aboutir à des nodules volumineux, les formes où l'envahissement initial n'a pas été assez abondant pour coloniser massivement les viscères.

3) L'action de la Streptomycine sur les formes aiguës de la maladie d'Isambert associée à une miliaire pulmonaire est spectaculaire.

L'amélioration des troubles fonctionnels et généraux est, en général, rapide. Nous voyons disparaître en quelques jours une dysphagie qui rendait toute alimentation impossible. Les modifications locales ne sont pas moins remarquables ; l'examen du pharynx permet de vérifier chaque jour l'arrêt de l'éruption granulique et la cicatrisation des ulcérations. L'œdème se résorbe. Le voile récupère sa souplesse. Les adénopathies suivent la même évolution.

C'est vraiment le triomphe de la Streptomycine qui trouve ici ses indications optima (J. TAPIE).

b) Dans les cas de miliaire pulmonaire associée à une méningite, le pronostic immédiat est réservé. Ces cas sortent du cadre de notre étude, car ici l'évolution de la méningite tuberculeuse prend le pas sur celle de la tuberculeuse miliaire.

Rien de plus remarquable, en effet, comme l'a dit SEDAILLAN (46), que la dissociation de la miliaire qui guédit tandis que l'évolution de la méningite présente une toute autre modalité.

Il est de règle d'observer la régression clinique et ra-

diologique de la miliaire pulmonaire, même si l'on assiste à une évolution fâcheuse de la méningite qui, après accentuation des signes méningés et encéphaliques, se termine par la mort.

Dans les cas favorables, nous assistons à la disparition rapide des signes neurologiques et à la normalisation plus lente du liquide céphalo-rachidien (et de la perméabilité méningée). Nous soulevons ici le grave problème de l'avenir des méningites bacillaires, traitées par la Streptomycine.

Au demeurant, l'expérience des Centres de Streptomycinothérapie montre que toutes les formes mortelles de miliaires pulmonaires ont été, tôt ou tard, compliquées de méningite. Il est donc correct de considérer comme échecs tous les malades ayant fait une méningite même si celle-ci évolue actuellement favorablement.

II. — Le pronostic lointain

Il est très sombre dans toute miliaire, qu'il y ait ou non, d'emblée, participation méningée.

— Certes, nous avons vu que le pronostic immédiat des miliaires pulmonaires isolées est complètement transformé et qu'elles constituent une des principales indications et un des plus beaux succès de la Streptomycinothérapie.

Le taux de guérison qui se dégage de toutes les publications françaises et étrangères montre que la moitié environ des tubreculoses miliaires aiguës du poumon rentrent dans ce cas.

Encore faut-il prudemment parler de « guérison actuelle », car avec du recul on assiste à des rechutes et à des récidives.

— Rarement, il s'agit de récidives « in situ », bien que le fait ait été signalé par M. SEDALLIAN et récemment enregistré par Etienne BERNARD. La reprise de la miliaire pulmonaire, qui était complètement effacée lorsqu'on cessa le traitement, surviendrait insidieusement, sans autre signe qu'un arrêt dans l'ascension de la courbe pondérale, et cela pouvant se produire de nombreux mois après l'arrêt du traitement.

Des lésions laryngées furent observées parfois lors de la rechute, alors qu'elles n'existaient pas lors de la première poussée.

— Plus souvent, il s'agit de l'apparition tardive d'une localisation méningée, même après de longues périodes d'apyrexie, accompagnées de reprise massive du poids et d'excellent état général.

La « guérison » clinique et radiologique des miliaires pulmonaires pures ne peut donc nullement préjuger de l'avenir, qui est commandé par l'apparition, parfois lointaine, d'une méningite tuberculeuse à évolution insidieuse et à séméiologie tronquée.

M. MATTEI insiste sur ces reprises extra-pulmonaires de la diffusion tuberculeuse, qui intéressent surtout les méninges et signale également la possibilité d'accidents encéphaliques. Ceux-ci sont représentés par un coma très rapidement mortel, pouvant s'accompagner, selon

les cas, d'une hémiplégie ou de crises comitiales et de myoclonies.

A propos de ces rechutes méningées et accidents graves « post cure », l'auteur note : la brièveté des délais d'apparition, l'absence de réapparition de miliaire pulmonaire, et l'absence d'influence dont le traitement peut parfois faire preuve vis-à-vis de la nouvelle évolution.

Quant aux miliaires pulmonaires associées à une méningite, nous savons maintenant que, malgré un diagnostic précoce, un traitement correct et parfois même une évolution favorable, annoncée par la disparition des signes liquidiens, ces formes restent toujours exposées à la menace d'une rechute.

L'extrême difficulté du pronostic lointain d'une miliaire tuberculeuse même remarquablement « guérie », à la suite d'un traitement correct et prolongé, est particulièrement bien illustrée par l'observation suivante :

Chez ce sujet, la dissémination hématogène s'est effectuée en trois actes successifs :

1° *A la suite d'une pleurésie séro-fibrineuse, apparition d'une miliaire à localisations pulmonaire et pharyngée, que l'on ne tarde pas à considérer comme « momentanément guérie ».*

2° *Apparition d'une méningite tuberculeuse qui, sous l'effet de la Streptomycine, évolue favorablement et permet de parler de « guérison actuelle ».*

3° *Rechute de la méningite bacillaire, avec hémiplé-*

gie, et s'accompagnant de la présence de B. K. dans les urines, traduisant l'intensité du processus de diffusion.

OBSERVATION 11. — F... (Jean), 21 ans

Est adressé, le 19 janvier 1948, par le docteur DELBOSC, de Castelsarrasin, et le docteur CAVE, oto-rhino-laryngologiste de Montauban, parce qu'il est atteint d'une **maladie d'Isembert.**

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux.

Elève de première, ce jeune homme a présenté, il y a un an environ, une fatigue générale qui l'a amené à se faire examiner au dispensaire de Montauban, où l'on a constaté une cuti-réaction fortement positive et un voile suspect du poumon droit ; les crachats ne renfermaient pas de bacilles de Koch. Cinq mois plus tard, survient une pleurésie droite confirmée par la ponction exploratrice et qui a paru régresser normalement.

Le malade a repris ses études en octobre ; en novembre, nouvelle période de fatigue générale qui coïncide avec des manifestations pharyngo-laryngées et un état subfébrile. En décembre, la dysphagie s'accentue, les adénopathies apparaissent dans les régions latéro-cervicales et sous-angulo-maxillaires. Le médecin traitant constate un enduit grisâtre sur les amygdales, demande un examen bactériologique qui permet d'éliminer la diphtérie.

Le docteur CAVE, à qui le malade est adressé en vue d'un examen laryngologique, constate un semis de granulations grisâtres sur le pharynx et des lésions ulcéro-végétantes de l'épiglotte ; les cordes vocales sont peu touchées ; l'exsudat pharyngé renferme d'assez nombreux bacilles de Koch. Une radiographie pulmonaire montre, en outre, une **tuberculose micronodulaire « en flocons de neige »**, disséminés dans les deux champs pulmonaires ; sur le cliché se retrouve la trace d'une primo-infection ganglio-hilaire assez récente et une symphyse post-pleurétique du sinus costo-diaphragmatique. La fièvre ne dépasse pas 38°, mais le malade est pâle, dyspnéique; la dysphagie empêche toute alimentation.

On le fait admettre d'urgence au Centre de Streptomycinothérapie, où un traitement général est institué, à la dose de 1 gramme par jour. Nous assistons alors à une amélioration spectaculaire : la dysphagie disparaît en quelques jours, les

granulations pharyngées se cicatrisent rapidement. Au bout d'un mois, la température est normale, le nettoyage du pharynx est achevé, les bacilloscopies sont demeurées négatives. Une nouvelle radiographie montre un nettoyage incontestable : le semis micro-nodulaire a fait place à une tramite fibreuse.

Le malade quitte l'hôpital le 23 février, après avoir reçu une dose de 27 gr. 225 de Streptomycine. On le revoie trois mois plus tard; il a repris son entrain et désirerait poursuivre ses études; l'augmentation de poids dépasse 10 kilos.

Mais, vers la mi-juin, ce jeune homme, qu'on était en droit de considérer comme guéri, présente brusquement un état vertigineux, des céphalées frontales et des vomissements; la température s'élève à nouveau à 38°. On exige une nouvelle hospitalisation.

Dès le premier examen, le diagnostic s'impose. On constate en effet un syndrome d'**irritation méningée**, avec raideur de la nuque et signe de Kernig sans paralysies oculaires. Le fond d'œil est normal; il n'existe pas de troubles sphinctériens. La ponction lombaire donne issue à un liquide clair, hypertendu, renfermant :

1 gr. 20 d'albumine,
6 gr. 71 de chlorures,
96 lymphocytes.

Une nouvelle radiographie pulmonaire montre un aspect granulo-réticulaire diffus.

On reprend alors le traitement streptomyciné, en associant les injections intra-musculaires et sous-occipitales.

Le résultat est brillant, puisque l'on peut, au bout de deux mois, supprimer les injections intra-rachidiennes en se contentant de poursuivre avec persévérance les injections intra-musculaires à la dose quotidienne de 2 gr.

La guérison paraît « actuellement » obtenue et on n'hésite pas à arrêter le traitement.

Dans l'espace d'un an, le malade a reçu 400 gr. environ de Streptomycine. Il ne présente aucun signe d'intolérance; l'examen otologique pratiqué dans le service de M. Maurice ESCAT n'a révélé qu'une légère hypoexcitabilité labyrinthique. Le malade n'a accusé aucune séquelle d'ordre psychique ou neurologique. Les clichés en série permettent d'affirmer la guérison complète de la miliaire pulmonaire.

F..., revenu au sein de sa famille, a un état de santé par-

fait pendant deux mois. L'état général est très satisfaisant. La courbe de poids s'élève progressivement (de 1 kilo en 1 mois).

Le fond de l'œil, vérifié à trois reprises, se révèle parfaitement normal.

Mais, le 19 mars, la fièvre se rallume et le malade présente des troubles gastro-hépatiques : violente douleur dans l'hypochondre et la fosse iliaque droite, langue saburale, vomissements.

L'entourage de F... le ramène dans les jours qui suivent. Il est dans un état somnolent subcomateux avce fièvre à 38°, attitude en « chien de fusil » et légère raideur de la nuque.

Le liquide céphalo-rachidien vérifié se révèle très anormal avec :

354 lymphocytes,
1 gr. 30 d'albumine,
6 gr. 70 de chlorures.

Le fond d'œil montre, des deux côtés, des papilles à bords légèrement flous, mais pas de tubercules.

En présence de cette rechute indéniable, le traitement est repris par voie générale et locale (les injctions intra-rachidiennes, quotidiennes au début, sont, par la suite, espacées.)

Le 31 mars : installation d'une hémiplégie droite avec paralysie faciale et aphasie.

Sous l'action du traitement, la température (qui s'était élevée jusqu'à 40°) décroit progressivement sans atteindre toutefois l'apyrexie totale.

L'hémiplégie persiste, mais on ne tarde pas à remarquer la régression des signes faciaux et de l'aphasie.

L'obnubilation diminue nettement.

A l'heure actuelle (21 juin), F... jouit d'une lucité parfaite, l'amélioration de son hémiplégie est très nette, mais les signes liquidiens demeurent très anormaux et le pronostic nous paraît extrêmement réservé.

III. — Explication des échecs

Les échecs, dont la fréquence risque d'augmenter avec le recul, comme nous venons de le voir, nous paraissent ressortir de deux grandes causes :

— d'une part, l'impossibilité où l'antibiotique se trouve parfois d'arriver au contact des lésions ;

— d'autre part, le manque d'efficacité antibactérienne de l'antibiotique vis-à-vis de la souche microbienne.

A) *Nécessité absolue pour la Streptomycine de parvenir au contact des lésions.*

Dans les granulies, le médicament apporté par voie sanguine parvient au contact des germes d'autant plus facilement que les lésions sont jeunes, non enkystées, éminemment vasculaires.

Nous savons que l'action de la Streptomycine n'est pas bactéricide, mais seulement bactériostatique.

De plus, la Streptomycine ne saurait, par sa seule action antibiotique, assurer la guérison. Elle associe son activité aux défenses de l'organisme, en particulier à la phagocytose. De ce fait, dans la lutte qui s'engage entre les bacilles en état de bactériostase d'une part, et les défenses de l'organisme d'autre part, celles-ci peuvent prendre le dessus. Dans ces conditions, les germes sont englobés au sein du cytoplasme des phagocytes, en même temps que les lésions tissulaires changent d'aspect.

On obtient l'extinction des îlots jeunes de dissémination se traduisant par la disparition des multiples et fines taches micronodulaires.

Pour des raisons identiques, la maladie d'Isambert constitue le triomphe de la Streptomycine qui trouve là ses indications optima, lésions très jeunes, réalisées par la voie hématogène sur une muqueuse richement vascu-

larisée et pourvue d'un admirable réseau lympathique.

Or, beaucoup de lésions, par leur nature même, échappent à l'action de l'antibiotique.

Il faudrait obtenir la cicatrisation de la communication de foyer tuberculeux à vaisseaux, où s'est alimentée la première éruption granulique et d'où elle est prête à essaimer à nouveau. Or, la fistule scléro-caséeuse ganglio-vasculaire n'est pas aveuglée et constitue une grave menace de rechute.

Un ou plusieurs tubercules miliaires contemporains de l'encéphalite bacillaire initiale (dont nous avons parlé au début de cette étude), peuvent se développer sur le cortex cérébral et être ainsi à l'origine d'une méningite terminale.

Comme dans d'autres organes, la destinée de ces foyers spécifiques micronodulaires est, sans doute, assez variable ; ils peuvent subir une *transformation fibreuse* ou une *régression totale*, sous l'influence prolongée d'un traitement précoce et prolongé par la Streptomycine, ils peuvent aussi s'accroître et aboutir au gros *tubercule cérébral* ; plus fréquemment peut-être, leur *rupture* réalise tôt ou tard un ensemencement bacillaire des espaces sous-arachnoïdiens, dont le mécanisme n'est pas sans analogie avec celui de certaines pleurésies et de ces pneumothorax spontanés pour lesquels LASSEGUE invoquait la rupture d'un « *tubercule malheureux* ».

RICH et MAC CORDOCK ont trouvé à l'autopsie de miliaires sans méningite, dans plus de la moitié des cas, de petits foyers caséeux sur l'encéphale. Ces foyers, dont l'expression clinique est certainement très discrète, sont

à l'origine d'un certain nombre de méningites en apparence primitives et nettement indépendantes d'un essaimage granulique. Nous pensons qu'ils expliquent de nombreux faits en apparence paradoxaux, tels que l'apparition d'une méningite dans le décours d'une miliaire déjà améliorée par la Streptomycine, les rechutes tardives et les récidives d'une méningo-encéphalite tuberculeuse, dont on avait cru pouvoir affirmer la guérison, après un traitement suffisamment prolongé.

D'autre part, et sans vouloir entrer dans des considérations qui trouevront plus logiquement leur place dans l'étude de l'action de la Streptomycine au cours de la méningite tuberculeuse, insistons sur l'obstacle que les cloisonnements méningo-encéphaliques apportent à une action directe et efficace de l'antibiotique ; obtsacle que l'on peut essayer de tourner, selon les cas, en introduisant la Streptomycine par voies intra-ventriculaire, ou même splénoïdale, comme dans l'observation n° 2.

B) *Variations de la sensibilité des souches bactériennes. Streptomycino-Résistance.*

La résistance acquise du bacille de Koch vis-à-vis de la Streptomycine semble être une caractéristique propre à certaines souches et qui se manifeste après une durée variable de traitement (3 semaines au minimum). Elle paraît être conditionnée plus par la durée que par l'importance des doses administrées. Elle est progressive, définitive. Elle réduit singulièrement l'efficacité du traitement.

Au début du traitement, généralement 97 % des souches de bacille de Koch sont sensibles à moins de 10

microgrammes (γ) de streptomycine par cm3, dose qui représente la concentration moyenne d'antibiotique dans le sang 4 à 6 heures après l'injection intra-musculaire de 0,500 grammes de streptomycine chez l'homme adulte.

Aprsè 35 à 45 jours de traitement, 35 % des souches sont déjà résistantes à plus de 10 microgrammes et ce pourcentage s'élève à 50 et 75 % après 60 à 100 jours de traitement. Si celui-ci est prolongé, la majorité des souches ne sont plus inhibées par 100 et même pour certaines par 1.000 γ.

Cette résistance est infiniment supérieure à la concentration sanguine obtenue par le traitement par la streptomycine. Il en résulte que les souches streptomycino-résistantes ne sont plus influencées par la thérapeutique.

Une autre constatation, d'ordre bactériologique, est lourde de conséquences sur le plan épidémiologique : une souche résistante ne donne naissance qu'à des germes résistants. Le caractère héréditaire de cette résistance dénonce le danger permanent, pour la contagion inter-humaine, du tuberculeux traité longtemps par la strepomycine.

Nous sommes encore mal éclairés sur le mécanisme de son appariion. La streptomycino-résistance résulte-t-elle d'une mutation de souche par adaptation sélective ? Est-elle d'origine génétique ? Dans une même population bactérienne, certains bacilles seraient initialement résistants à l'antibiotique ; sous l'influence du traitement, les souches initialement sensibles seraient

éliminées et seules, persisteraient les souches résistantes qui deviendraient bientôt les seules à subsister.

Bien que la notion de virulence soit vraisemblablement indépendante de la notion de résistance, ainsi s'explique, tout au moins en grande partie, l'amélioration clinique sensible enregistrée, en pathologie humaine, durant les deux premiers mois, le coup de frein ultérieur et l'inutilité apparente, à ce moment, d'une prolongation du traitement antibiotique.

Si la notion de streptomycino-résistance n'intervient guère pour les méningo-encéphalites, elle explique les rechutes pulmonaires.

Dans la lutte contre cette résistance du germe à l'antibiotique, on a proposé : pour l'éviter, d'appliquer un raitement discontinu avec cures de courtes durées.

Cette méthode proposée pour le traitement de la tuberculose pulmonaire fibrocaséeuse, ne nous paraît pas applicable au traitement des miliaires pour lesquelles d ailleurs le risque de la streptomycino-résistance acquise paraît beaucoup plus réduit que dans les lésions excavées.

Pour la juguler, on a proposé deux ordres de solution :

— soit employer un médicament de constitution chimique différente, comme la dihydrostreptomycine, moins toxique aux mêmes doses et parfois active en cas de streptomycino-résistance, car elle permet de réaliser des concentrations sanguines plus élevées,

— soit l'association à la streptomycine, d'un autre

agent chimiothérapique, comme les solfones ou l'acide para-amino-salicylique.

Streptomycino - Dépendance :

Dans des cas, heureusement exceptionnels, le bacille de Koch, non seulement devient résistant à la streptomycine, mais encore, se développe plus abondamment, en présence de cet antibiotique qui joue donc le rôle d'un véritable facteur de croissance.

Il est devenu streptomycino-dépendant. Cette propriété acquise n'est d'ailleurs pas spéciale au bacille de Koch.

La streptomycino-résistance se caractérise, en clinique, par l'aggravation de l'état du malade, dont les lésions évoluent sous l'influence du traitement.

Cette notion explique certaines poussées évolutives paradoxales, observées au cours de traitement prolongé par la streptomycine.

Le contrôle bactériologique de la sensibilité ne présente qu'une valeur théoriqeu, car il serait illogique de renoncer à la seule arme que nous ayons, sous prétexte qu'en user risquerait de l'émousser.

En pratique, il sera uniquement utile, si on soupçonne une streptomycino-dépendance, cas heureusement très rare où la médication devenue pire que le mal doit être abandonnée.

En fait, si la streptomycino-résistance constitue une explication logique et théoriquement très satisfaisante, des échecs de la streptomycinothérapie de la Tuberculose pulmonaire, elle ne constitue qu'un facteur secondaire dans le traitement des miliaires et peut être même

négligeable en face d'une atteinte encéphalo-méningée. La question primordiale reste la possibilité pour l'antibiotique d'arriver au contact même de la léson ; la notion de foyers pulmonaires, encéphaliques, ganglionnaires où le bacille vivant est enkysté derrière une barrière fibro-caséeuse qui le met à l'abri de la Streptomycine, constitue certainement l'explication majeure des échecs immédiats et lointains de la thérapeutique.

C'est l'existence de tels foyers, leur caractère souvent inaccessible à l'intervention chirurgicale, qui règle en définitive le pronostic de la miliaire.

IV. — Conséquences pratiques

Le but de la streptomycinothérapie vis à vis des miliaires tuberculeuses, c'est non seulement de provoquer la régression des images granuliques qui n'est qu'une incidence, mais de stopper la menace d'invasion méningée. « La streptomycine lutte contre cette maladie diffusante à menace méningotrope que la miliaire, quand elle existe, nous permet de dépister à temps ». (Sedallian).

L'effet thérapeutique immédiat obtenu, et il n'est pas négligeable, le malade garde plus ou moins modifiées, ralenties sans doute dans leur caractère évolutif, les lésions qui préexistaient et les localisations bacillaires initiales.

Bien mieux, M. E. Bernard signalait récemment que la vérification nécropsique, pratiquée à l'occasion de tuberculoses miliaires dont le décès par méningite terminale avait suivi de peu la « guérison », clinique et radiologique, avait montré l'existence, au niveau des pou-

mons de petits tubercules dont beaucoup ne portaient plus la signature histologique d'une lésion tuberculeuse, mais dont certains étaient encore caséeux et renfermaient le bacille acido-alcoolo-résistant.

La guérison bactériologique ne suit donc pas la guérison clinique. Il ne saurait être question d'une stérilisation radicale et tout se passe comme si la streptomycine créait un état d'équilibre instable entre les défenses de l'organisme et les bacilles de Koch.

Cet équilibre risque fort d'être rompu par suite de l'arrêt du traitement qui, « lâchant la bride » à un germe qui est seulement inhibé, donne lieu, à l'occasion de la moindre défaillance du terrain, à une reprise du processus pathologique.

D'où l'obligation d'appliquer aux malades un traitement prolongé de 9 ou 10 mois, bien au-delà par conséquent de la disparition des signes cliniques et radiologiques. N'a-t-on pas dit même que, pour être efficace, la streptomycine devrait pouvoir être administrée sans espoir d'interruption, comme on donne de l'insuline à un diabétique...

Cela montre à quel point la nouvelle médication a déçu les espoirs mis en elle.

Tant que l'atteinte méningée ne s'est pas encore produite, on peut espérer sauver la vie du malade. Si l'atteinte méningée s'est produite, la méningite évoluera sous l'influence du traitement, comme toute bacillose sous la forme fibro-caséeuse, tantôt plus fibreuse que caséeuse, tantôt l'inverse et la permanence d'un foyer encéphalique, même latent, explique, en dehors de toute

notion de streptomycino-résistance, le danger d'un réensemencement méningé.

Le pronostic de la miliaire pulmonaire partage aujourd'hui toutes les inconnues redoutables de l'avenir des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine. Au fur et à mesure que le recul augmente, on voit s'amenuiser les chances que l'on pensait avoir d'éviter cette terrible complication. Si bien qu'actuellement on peut, sans craindre de se montrer trop pessimiste, considérer toute miliaire pulmonaire, comme une méningite bacillaire en sursis ,nécessitant même momentanément « guérie » une stricte surveillance médicale.

Que cette conclusion, extrêmement sombre, ne nous fasse cependant pas perdre de vue qu'un pas immense a été franchi. Rendons hommage aux biochimistes d'avoir découvert un antibiotique qui se soit montré actif, vis à vis du redoutable bacille de Koch jusqu'ici absolument réfractaire « in vivo », à d'autres préparations chimiques.

D'autre part, nous ne sommes qu'au début des recherches concernant les antibiotiques. Espérons donc en la découverte, dans un très prochain avenir, d'un nouvel antibiotique, véritable « hyperstreptomycine », bactéricide, atoxique et n'entraînant pas de résistance acquise, susceptible d'agir là où la streptomycine actuelle échoue.

CONCLUSIONS

1° La tuberculose miliaire constitue une indication majeure de la streptomycinothérapie. A l'heure actuelle, seule la médication antibiotique peut sauver un malade atteint de tuberculose miliaire pulmonaire aiguë.

2° Cette thérapeutique doit être mise en jeu précocement, par la voie intramusculaire à raison de 1 à 2 gr. par jour en 4 à 6 injections dans les 24 heures.

3° Les résultats immédiats sont, en général, remarquables : amélioration rapide des signes fonctionnels et généraux. Les résultats tardifs sont plus décevants. Ils diffèrent considérablement, suivant la forme en cause :

— Bons dans la miliaire pulmonaire pure,

— Beaucoup moins brillants dans la miliaire généralisée,

— Très aléatoires s'il existe une atteinte méningo-encéphalique.

4° Il importe donc de porter précocement le diagnostic de miliaire tuberculeuse, en se basant sur les éléments cliniques, radiologiques et le contexte de tuberculose.

Mais il faut aussi rechercher attentivement les signes de diffusion : signes cliniques, biologiques et ophtalmologiques. Leur constatation doit faire soupçonner l'at-

teinte encéphaloméningée et conduire à pratiquer l'examen du liquide céphalo-rachidien.

5° En cas de méningite associée, il faut adopter une attitude tout particulière :

— prolonger le traitement général au moins huit mois, donc très au-delà de la guérison clinique et du netoyage radiologique de la militaire pulmonaire.

— associer la voie intra-rachidienne pendant la phase d'attaque, c'est-à-dire, au moins les deux premiers mois du traitement.

6° Malgré un diagnostic précoce et un traitement correct, la méningite qui complique la miliaire pulmonaire, a toujours une signification redoutable. C'est sa perspective à plus ou moins brève échéance qui fait toute la gravité du pronostic.

Les échecs du traitement de la méningo-encéphalite, paraissent s'expliquer beaucoup plus par l'existence de foyers caséeux profonds, nids de résistance pour le germe et points de départ de réensemencements ultérieurs, que par la streptomycino-résistance acquise, dont le rôle ne paraît pas aussi grand dans les miliaires que dans la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse commune.

7° Il semble donc prudent de considérer toute miliaire pulmonaire comme une méningo-encéphalite en puissance, de rechercher systématiquement la participation méningée et même dans la forme la plus pure, de mettre en œuvre un traitement de longue durée et d'exiger une surveillance médicale ultérieure rigoureuse et prolongée.

8° Il n'est pas encore possible de parler de guérisons définitives de la tuberculose miliaire par la streptomycine, mais il faut reconnaître que, pour la première fois, un agent antibactérien actif « in vivo » contre le B. K. est utilisable chez l'homme malade. Il transforme la granulie d'évolution aiguë et rapide en une maladie nouvelle à évolution traînante, régressive et parfois curable.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

TAPIE.

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 28 juin 1949

Le Recteur :

Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrieu, Monner, Mmes Enjalbert et Brus. — Erythrodermie ayant motivé l'arrêt d'un traitement par la Streptomycine. (*Société de Médecine de Toulouse*, 26 avril 1949.)
2. Appelbaun (E.) et Halkin (C.). — Méningite tuberculeuse avec tuberculose miliaire, arrêtées par la Streptomycine. (*Journal Amér. Méd. Assoc.*, 135, n° 3, 20 sept. 1947, pp. 153-155.)
3. Aris (P.), Chantegreil et Pecastaing. — Granulie pulmonaire et méningite, traitées par la Streptomycine. (*Revue de la Tuberculose*, 11, n° 11, 12, 1947, pp. 847-851.)
4. Bagenstross (A.-H.), Feldman (W.-H.) et Hinshaw (H.-C.). — La Streptomycine dans la tuberculose miliaire. Son action sur les lésions de la tuberculose miliaire généralisée chez l'homme. (*The American Review of Tuberculosis*, vol. 55, n° 1, janvier 1947, pp. 54-76.)
5. Berard (J.). — La tuberculose hématogène et les miliaires. (*Thèse* Lyon, 1938.)
6. Bernard (Et.), Kreis (B.) et Lotte (Alice). — Sur le traitement de la tuberculose de l'adulte par la Streptomycine. (*Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 janv. 1948, pp. 117-121.)
7. Bernard (Et.), Kreis (B.), Paley (Y.) et Lotte (Alice). — Sur les confins des tuberculoses pulmonaires miliaires et nodulaires disséminées. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 29 octobre 1948, pp. 1.002-1.005.)
8. Bernard (Et.), Kreis (B.), Mantoux et Lotte (Alice). — Intérêt de la recherche des signes de diffusion au cours des tuberculoses pulmonaires du type miliaire et nodulaire. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 29 oct. 1948, pp. 1.005-1.011.)
9. Bernard (Et.), Kreis, Lotte (Alice) et Fosse (G.). — Etude des tests cutanés à la tuberculine dans les tuberculoses miliaires de l'adulte. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 29 oct. 1948, pp. 1011-1015.)
10. Bernard (Et.) et Lotte (Mlle). — Rapport sur le traitement de la tuberculeux dans les tuberculoses micro-nodulaires. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1949, pp. 360-366.)
11. Bernard (Et.), Kleis (B.) et Lotte (Alice). — La recherche des bacilles tuberculeux dans les tuberculoses micro-nodulaires. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 18 mars 1949,
12. Bonnet (P.), Bonamour (G.), Chauvire (S.) et Bonnet (J.-L.). — Manifestations ophtalmologiques des miliaires et des méningites tuberculeuses. (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 juin 1948, pp. 423-436.)

13. Bourgeois (P.) et Fauvet (J.). — Essais d'explication anatomique de certains échecs de la streptomycine chez les tuberculeux pulmonaires. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 3 décembre 1948, pp. 1162-1165.)
14. Brille (D.). — Etat actuel du traitement de la tuberculose par la Streptomycine. (*Revue de Tuberc.*, n° 34, déc. 1948, pp. 165-186.)
15. Brun (J.) et Challier (J.). — Streptomycinothérapie et streptomycino-résistance, leurs effets et leurs dangers au cours de la tuberculose pulmonaire (*Journ. méd. Lyon*, 20 mars 1949).
16. Chadourne. — Traitement de la tuberculose. (*Revue de la Tuberc.*, n° 1-2, 1947, p. 1.).
17. Courmont (P.). — Emploi de substances antibiotiques dans le traitement de la tuberculose. (*B. de l'Acad. Nat. de Méd.*, 131, n° 5-6, Tunis, 1947, pp. 108-111.)
18. Damade (R.). — Le Centre de Streptomycine de Bordeaux. (*Pr. Médicale*, n° 11, 21 févr. 1948, p. 127.)
19. Damade (R.)., Dulong de Rosnay (Ch.) et Jeantet (R.). — La perméabilité méningée à la streptomycine. Intérêt diagnostic et thérapeutique. (*Société de Médecine de Bordeaux*, 1er avril 1949, analysé in *Presse Médicale*, 14 mai 1949.)
20. Damade (R.), Dulong de Rosnay (Ch.) et Jeantet (R.). — La perméabilité méningée à la fuschine dans la méningite tuberculeuse. (Société de Médecine de Bordeaux, 1er avril 1949, anal. in *Presse Médicale*, n° 32, 14 mai 1949, p. 437.)
21. Debre (R.), Thieffry (J.) et Brissaud (H.-E.). — La Streptomycine appliquée au traitement de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire chez l'enfant. (Masson, 1948.)
22. Debre (R.), Thieffry (J.) et Brissaud (H.-E.). — Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire aiguë chez l'enfant, traitées par la Streptomycine. *Presse Médic.* 56, n° 11, 21 févr. 1948 ; pp. 121-122.)
23. Delarue. — Aspects anatomo-cliniques de la granulie. *Thèse*, Paris, 1930.)
24. Delille (A.). — Les premiers résultats du traitement de la granulie et de méningite des jeunes enfants par la Streptomycine. (*Les Echos de la Médecine*, n° 15, 1er août 1947, p. 1.)
25. Dufourt. — La tuberculose infiltrative siffuse hématogène. (Communication faite aux « Journées Médicales Toulousaines », mai 1949.)
26. Even, Lecœur (J.) et Sors (C.). — La granulie et les miliaires tuberculeuses. (*Sem. des Hôpitaux de Paris*, n° 17, 7 mai 1947, pp. 1.105-1.107.)
27. Fontan. — Traitement de la tuberculose pulmonaire aiguë de l'enfant par la Streptomycine. (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, mars 1948, pp. 111-113.)
28. Fontan et Verger. — Le traitement de la méningite tuberculeuse de l'enfant par la Streptomycine. Résultats provisoires observés par le Centre de Streptomycinothérapie du Service de Clinique Médicale Infantile de Bordeaux. (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, mars 1948, pp. 119-122.)
29. Fourquet (J.). — Streptomycine et tuberculose. (*Presse Médicale*, n° 11, 21 févr. 1948, pp. 131-132.)

30. Gernez-Rieux (C.), Breton (A.) et Delwavue (P.). — Limites et dangers du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Streptomycine. (*Concours Médical*, 30 avril 1949, pp. 992-996.)

31. Godward (Ac.). — Streptomycine et agents lipotrophiques dans la tuberculose miliaire. (*The Amor. Ev. of Tubert.*, vol. 55, n° 5, mai 1947, pp. 412-417.)

32. Levaditi (C.). — La streptomycine et ses applications thérapeutiques (principalement dans la tuberculose). *Presses documentaires*, Paris, 1948.)

33. Levaditi (C.) et Vaisman (R.). — Etude expérimentale de l'activité thérapeutique de la Streptomycine dans la tuberculose. *Presse Médicale*, 54, sept. 1947, p. 611.)

34. Lombardi (A.). — Passage à l'état chronique d'un cas de tuberculose miliaire aiguë généralisée, au moyen du traitement par la streptomycine. (*Minerva Medica*, 2, 39, 29 sept. 47, pp. 281-283.).

35. 35. Maral (R.) et Mlle Blandin (A.). — La Streptomycine. (*J. M. Lyon*, 5 décembre 1948, pp. 845-859.)

36. Martin, Sureau et Chabert. — Rôle du laboratoire au cours d'un traitement par la Streptomycine. (*Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 févr. 1948, pp. 122-123.)

37. Mattei (Ch.). — Récidives et accidents après interruption du traitement par la Streptomycine des tuberculoses miliaires. (*Bull. de l'Acad. Nat. de Méd.*, n° 32-33, 1947, pp. 640-642.)

38. Mattei (Ch.). — Notes pratiques sur l'emploi de la Streptomycine chez l'adulte. (*Concours Médical*, 26 mars 1949, pp. 692-699.)

39. Meyer (A.). — La résistance du bacille de Koch à la streptomycine au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Sem. Hôpitaux*, 30 avril 1949, pp. 1.354-1.358.)

40. Mollaret (P.). — Sentiment actuel sur la Streptomycinothérapie. *Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 févr. 1948, pp. 124-127.)

41. Mouriquaud. — Centre de Streptomycine de Lyon. *Presse Médic.*, n° 11, 21 févr. 1948, pp. 135-136.)

42. Paraf (J.) et Abaza. — Les bacilles tuberculeux Streptomycino dépendants. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 29 avr. 49, pp. 624-625.)

43. Roch (M.) et Doret (J.-P.) — Un cas de granulie traité par la Streptomycine. *Rev. Médicale de la Suisse Romande*, n° 3, 25 mars 1948, p. 189.)

44. Sedallian (P.), Vialtel, Moinecourt, Maral, de l'Hermuzière. — Centre de Streptomycine de Lyon. (*Presse Médicale*, 56, n° 11, 21 févr. 1948, pp. 136-138.)

45. Sedallian (P.), Moinecourt (J.), Vialtel (M.), Maral (R.). — Granulie et Streptomycine. (*Lyon Médical*, n° 17, 25 avril 1948.)

46. Sedallian (P.), Moinecourt (J.), Vialtel (M.), Maral (R.), Exbrayat (Ch.), Schmidt (Mme). — Les miliaires aiguës tuberculeuses traitées par la Streptomycine. (*Journal de Médecine de Lyon*, n° 684, 5 juillet 1948, pp. 461-476.)

47. Sedallian (P.), Galy (P.), Lecuire (J.), Vialtel (M.), Moinecourt (J.), Maral (R.), Exbravat (Ch.). — Les problèmes actuels posés par la méningite tuberculeuse de l'adulte. (*Journal de Méd. de Lyon*, n° 684, 5 juillet 1948.)

48. Tapie (J.). — Premiers essais de traitement par le Streptomycine au Centre Régional de Toulouse. (*Toulouse Médical*, n° 4, avril 1948.)

49. Tapie (J.), Laporte, P(nel et Monnier. — L'action de la Streptomycine dans la maladie d'Isambert. (*Paris Médical*, 26 mars 1949, 123-127.)

50. Tapie, Laporte, Monnier. — Les indications de la P. L. dans la conduite du traitement des miliaires tuberculeuses. (*Soc. Méd. de Toulouse*, 28 janv. 1949. *Semaine des Hôpitaux*, 14 juin 49, pp. 1887-1890.)

51. Traissac (F.-J.). — Influence de la Streptomycine sur l'évolution des images de granulie pure et des miliaires d'accompagnement au cours de la tuberculose. (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, n° 3, mars 1948, pp. 103-108.)

Viaud (Catherine). — Tuberculoses miliaires pulmonaires de l'adulte. Leur traitement par la Streptomycine. (*Thèse*, Bordeaux, 1949.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

I. — LA TUBERCULOSE MILIAIRE 12

DÉFINITION 12

A) *Cadre de l'affection* 12

1. Historique 13

2. Conception nosologique actuelle 16

B) *Les Problèmes de diagnostic* 23

1. Diagnostic de la Tuberculose Miliaire 24

2) Diagnostic de la forme de Tuberculose Miliaire en cause (recherche des signes de diffusion) 35

II. — LA STREPTOMYCINOTHERAPIE DES TUBERCULOSES MILIAIRES 51

A) *La Streptomycine* 51

B) *Observations* 67

1. Miliaires pulmonaires sans participation méningée 67

2. Miliaires associées à une méningite :

a) Méningite cliniquement patente d'emblée 69

b) Méningite cliniquement typique apparue au cours du traitement 75

c) Participation méningée dépistée précocement grâce à la constatation de signes de diffusion : tubercules choroïdiens 70

d) Participation méningée méconnue 82

C) *Résultats* 85

Conséquences thérapeutiques et pronostiques .. 85

1. Le Pronostic immédiat 85

2. Le Pronostic lointain 89

3. Explication des échecs 74

4. Conséquences pratiques 101

CONCLUSIONS 104

BIBLIOGRAPHIE 107